Commission d'enquête sur l'industrie pharmaceutique

Canada

ASPECTS RÉGLEMENTAIRES DE LA POLITIQUE CANADIENNE : MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES VS MÉDICAMENTS ÉTHIQUES

Robert Goyer

Décembre 1984

©Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1986
N° RG48-1/9-1986F au catalogue
ISBN 0-662-93543-8

CCC N° 192 25179 F 86-05

RÉFÉRENCES*

Ref. 1 : Liste des personnes et organismes rencontrés dans le cadre de cette étude.

Ref. 2 : Clearance Procedure for New Drugs in Canada
Dr. Ian Henderson, Director
Bureau of Human Prescription Drugs

Ref. 3 : D.I.S.C. Rapport du 14 mai 1979.

Ref. 4 : D.I.S.C. Rapport - décembre 1978 au 1er juin 1979.

Ref. 5 : Confidentielle

Ref. 6 : Confidentielle

Ref. 7 : Confidentielle

Ref. 8 : Confidentielle

Ref. 9 : IND and NDS - innovator vs First generic : raw data 1956-1984

Ref. 10 : Confidentielle

Ref. 11 : Confidentielle

Ref. 12 : Legal and Practical Requirements for the Registration of Drugs (Medicinal Products) for human use. 1980 Edition, p.200-205: Data to be submitted to authorities before clinical trials are undertaken (New Chemical Entities only).

Ref. 13 : Excerpts from: New Drug Evaluation Project: Briefing Book, F.D.A., Washington, septembre 1983.

Ref. 14 : Registration of (Part V) Medical devices in Canada. A Summary of the present problems.

Ref. 15 : New drug development by U.S. pharmaceutical firms 1963-1979 W.M. Wardell et al.

Ref. 16 : Use by the generic company (licensee) of confidential data supplied by the innovator (licensor) to health authorities.

Ref. 17 : Micro Chemicals Ltd. et al. v. Smith Kline and French Inter American Corporation.

Ref. 18 : Confidentielle

Ref. 19 : Upjohn's Letter on Motrin (Ibuprofen) US Apo-Ibuprofen.

* Les références non-confidentielles sont disponibles sur demande aux Archives publiques

ANNEXES*

ANNEXE 1 IND GUIDELINES : Preparing and filing IND submissions

ANNEXE 2 IND GUIDELINES : Chemistry and manufacturing

ANNEXE 3 IND GUIDELINES : Preclinical toxicology

ANNEXE 4 IND GUIDELINES : Dependence liability

ANNEXE 5 IND GUIDELINES : Good monitoring practice

ANNEXE 6 IND GUIDELINES : La déontologie de l'expérimentation chez l'humain MRC 1978

ANNEXE 7 IND GUIDELINES : Cancer chemotherapeutic drugs

ANNEXE 8 NDS GUIDELINES : Preparing and filing drug submissions

ANNEXE 9 NDS GUIDELINES : Chemistry and manufacturing

ANNEXE 10 NDS GUIDELINES : Product Monograph

ANNEXE 11 NDS GUIDELINES : Generic drugs

ANNEXE 12 EMERGENCY DRUGS.

* Disponibles sur demande aux Archives publiques

CHAPITRE 1

GÉNÉRALITÉS

1.1 INTRODUCTION

De tout temps, l'Homme a essayé de s'adapter à son milieu, souvent hostile, puisqu'il y voyait la condition essentielle de sa survie. Parmi ses préoccupations fondamentales l'habitat, le vêtement, la nourriture et la santé étaient au premier plan, puisque ces préoccupations lui apparaissaient capables de le maintenir en équilibre avec son environnement.

Sa propre évolution biologique, l'accès à un habitat et à un environnement plus salubres et à une alimentation plus "saine et équilibrée", de même que l'avènement de l'ère industrielle lui ont permis de passer de l'étape de la survie à celle de la vie (voire à une société dite de loisirs), mais ses préoccupations premières demeurent encore inchangées. En effet, malgré l'aisance relative dont jouissent les citoyens, particulièrement ceux des pays dits industrialisés, l'évolution rapide de ces sociétés, à un rythme dépassant souvent sa propre capacité d'adaptation, ne lui a pas toujours permis de maintenir un équilibre entre ce qu'il est et où il est, ce qui le ramène donc fréquemment à ses besoins fondamentaux énoncés précédemment.

Dans les temps les plus anciens, l'individu demandait au berger, au philosophe, à l'apothicaire-médecin, au prêtre de le "prendre en charge" quand il était confronté à la maladie ou à la mort. Son instinct de survie était tel qu'il exigeait de la thérapeutique l'impossible, le miracle. Cette perception demeure; peut-être s'est-elle même accentuée dans une certaine mesure, dans une société où le "disposable" s'est substitué au "permanent". La lecture quotidienne des journaux nous montre comment l'Homme défie les sciences médicales (médecine, pharmacie, etc.) dont une composante essentielle repose sur le médicament.

Le médicament conserve donc une place importante dans le traitement prophylactique ou curatif de la maladie. Alors que la thérapeutique médicamenteuse était, jusqu'au début du XXe siècle, l'apanage des universitaires quant à la découverte de nouveaux médicaments, et des apothicaires quant à leur fabrication et dispensation, le développement spectaculaire, en particulier en Europe, des sciences biologiques (pharmacologie, toxicologie, physiologie), associé à celui de l'industrie chimique, amena une véritable révolution médicamenteuse et donna naissance à l'industrie pharmaceutique.

Dorénavant, c'est elle qui prendra la relève de la recherche, des découvertes et de la fabrication des médicaments nouveaux, laissant au pharmacien un rôle de conseiller thérapeutique. Ces réalignements de rôles et responsabilités nous donnent, certes, des substances toujours plus actives et efficaces, mais aussi parfois plus toxiques, certaines d'entre elles ne révélant malheureusement leurs effets nocifs qu'après la mise en marché du médicament.

La capacité de l'industrie pharmaceutique d'assurer une distribution rapide et étendue à des millions d'individus, associée aux problèmes (toujours présents) d'extrapolation à une population, des résultats obtenus chez l'animal ou chez un échantillon de cette même population, et à la difficulté de prévoir certains effets toxiques d'autant plus graves que leur incidence est généralement faible, amena graduellement l'industrie pharmaceutique elle-même, de même que les organismes gouvernementaux à vouloir mieux protéger le malade en fixant des normes de fabrication, puis d'innocuité, et enfin d'efficacité préalablement à la commercialisation de tout médicament. En moins de trente ans, l'industrie pharmaceutique devint le secteur industriel le plus réglementé. Au Canada, les premières législations ou règlementations concernant les médicaments datent de 1875 pour la fabrication, de 1951 pour l'innocuité, et de 1963 pour l'innocuité et l'efficacité. En une trentaine d'années, le Canada est devenu l'un des pays, sinon le pays où la législation pharmaceutique est la plus sévère au monde. Toutes les phases de développement de médicaments, de la recherche initiale chez l'Homme jusqu'à sa commercialisation, sont soumises à des contrôles gouvernementaux extrêmement sévères, afin de minimiser les risques et d'optimiser les bénéfices potentiels pour le patient.

L'évolution technologique, le développement de nouvelles méthodes expérimentales toujours plus complexes et sophistiquées, de même que l'accroissement des normes d'enregistrement de nouveaux médicaments provoquèrent un accroissement phénoménal des délais et des coûts de développement sans néanmoins pouvoir donner l'assurance d'une innocuité absolue pour les raisons précitées. C'est pourquoi, au cours des dernières années, nous avons assisté au retrait du marché de certains médicaments qui avaient été expérimentés pendant près de dix ans à des coûts de plusieurs dizaines de millions de dollars.

Ces facteurs de risque, particulièrement élevés dans l'industrie pharmaceutique, de même que le mouvement de tout secteur industriel vers une multinationalisation d'activités, ont vu la disparition de petites ou moyennes industries incapables de faire face aux coûts de recherche et de développement de médicaments nouveaux, ou encore leur acquisition par des groupes mieux structurés ou financièrement plus puissants. Ce mouvement a été particulièrement important et rapide au Canada. En quelques décennies, on a vu la disparition d'une industrie autochtone "innovatrice" au profit d'une industrie multinationale "innovatrice". Parallèlement, en particulier suite à la modification de la Loi sur les brevets en 1969, un autre type d'industrie autochtone s'est développé, particulièrement en Ontario, l'industrie des médicaments génériques, industrie dont l'existence même dépend de l'industrie multinationale "innovatrice", tant du point de vue de la découverte du médicament lui-même que de celui des informations nécessaires à son acceptation par le Ministère de la Santé canadien, en particulier le Directorat des Drogues et son Bureau des Médicaments d'Ordonnance (Bureau of Human Prescription Drugs = B.H.P.D.).

La recherche effectuée dans l'industrie pharmaceutique amena la découverte de nouvelles molécules chimiques d'intérêts thérapeutiques évidents. Ces découvertes furent donc protégées au Canada (comme dans de nombreux autres pays) par la loi canadienne sur les brevets qui confère au titulaire (compagnie innovatrice ou innovateur) le droit, la faculté ou le privilège exclusifs de fabriquer, construire, exploiter ou céder volontairement son brevet. Jusqu'en 1969, cette législation s'appliquait à tous les médicaments, à l'exception qu'un "octroi obligatoire de licences" pouvait être obtenu par un tiers à la condition qu'il synthétise au Canada la matière première active servant à la fabrication du médicament (produit fini).(1) Peu de fabricants ont demandé des licences obligatoires (compagnies génériques) pour quelques médicaments qu'ils ont commercialisés comme reproductions (génériques) des médicaments brevetés, non seulement à cause des problèmes et des coûts de synthèse au Canada (salaires élevés, marché limité), mais aussi à cause des exigences de la Direction Générale de la Protection de la Santé

(1) Tout médicament (produit fini) est généralement constitué d'ingrédient(s) actif(s) ou matière(s) première(s) active(s) responsable(s) de l'activité thérapeutique et d'ingrédients "inerte(s)" appelé(s) excipient(s) généralement responsable(s) de la forme pharmaceutique (liquide, comprimé, suppositoire, etc.).

(DGPS). En effet, les exigences pré-cliniques (études chez l'animal) et cliniques (études chez l'Homme) requises pour les reproductions génériques étaient similaires, quoique moindres à celles imposées aux compagnies innovatrices, comme nous le verrons plus loin.

À la suite de la modification de la Loi sur les brevets (article 41) santionnée en 1969, il devint permis de vendre des reproductions génériques fabriquées à partir de matière(s) première(s) active(s) importées à des coûts nettement inférieurs à ceux des manufacturiers canadiens. Simultanément à cette baisse du coût des matières premières coincidèrent, d'une part une diminution sensible des exigences gouvernementales imposées aux compagnies génériques (en particulier aux chapitres de la toxicologie et des études cliniques), et d'autre part la reclassification de certains médicaments du statut de nouvelles drogues ("New Drugs") à celui d'anciennes drogues ("Old Drugs") lesquelles ne sont soumises à aucune exigence gouvernementale du point de vue enregistrement.

1.2 OBJECTIFS

Les objectifs de la présente étude ont consisté :

1- à comparer les normes et procédures d'enregistrement pour une compagnie innovatrice par rapport à celles d'une compagnie générique, tant pour une drogue ancienne que pour une nouvelle droque.

2- à comparer les délais d'obtention d'un avis de conformité (N.O.C.) pour entreprendre des études cliniques (N.O.C./I.N.D.) ou commercialiser un médicament (N.O.C./N.D.S.);

3- à évaluer l'apport additionnel de "contenu de recherches canadiennes" par les compagnies génériques;

4- à mesurer l'impact de la législation actuelle sur les activités de recherche des compagnies innovatrices, tant du point de vue de la législation sur les brevets que sur celle de l'enregistrement par la DGPS.

1.3 MÉTHODOLOGIE

Les données nécessaires à la réalisation des objectifs ont été obtenues par les méthodes suivantes :

1- Collecte de toutes les données relatives à l'enregistrement de tous les médicaments génériques ou non, pour fins d'études cliniques (N.O.C./I.N.D.) ou de commercialisation (N.O.C./N.D.S.). Plusieurs volumes de données informatisées nous ont été fournis par la DGPS, qui nous a aussi donné librement accès à tous leurs systèmes manuels de classification de données. Nous désirons remercier plus particulièrement le Dr Ian Henderson, Directeur du Bureau des Médicaments d'Ordonnance, Mme O. Sproul, Directrice de la division "Contrôle et Évaluation" et son assistante Mme D. Walker, sans qui la réalisation de cet objectif aurait été impossible.

2- Rencontres ou discussions avec :
   a) des représentants de la DGPS,
   b) des représentants et des membres de la CDMA et de la PMAC
   c) des représentants de certaines provinces canadiennes
   d) des représentants des Ministères de la santé d'Angleterre, de France et des États-Unis.

3- Enquête auprès de l'industrie pharmaceutique réalisée durant les mois de septembre et octobre 1984 (référence 10).

Nous avons recueilli les données brutes

1- des soumissions IND et NDS approuvées par la DGPS durant la période s'étalant entre le 1er janvier 1981 et le 31 juillet 1984;

   Dans le cas des compagnies innovatrices, la collecte des données s'est limitée aux nouvelles entités chimiques (New Chemical Entities); nous n'avons pas tenu compte des IND ou NDS présentés durant cette période pour des entités chimiques qui avaient déjà fait l'objet de soumissions IND ou NDS antérieures.

   En ce qui concerne les compagnies génériques, nous avons considéré toute soumission IND ou NDS pour toute entité chimique qui avait déjà fait l'objet d'une présentation IND ou NDS de la part d'une compagnie innovatrice.

   Nous avons également pris en considération les soumissions IND présentées pour des nouvelles entités chimiques par des instituts de recherches hospitaliers, de même que celles présentées par des conseillers de recherche pour des essais de biodisponibilité (dans ce dernier cas la totalité des soumissions IND a été présentée par Bio-Recherches).

2- des soumissions IND et NDS pour les médicaments innovateurs et leur premier générique pour la période du 1er janvier 1956 au 31 juillet 1984.

Les données ont été recueillies dans le but de préciser les points suivants :

a) pour les médicaments présentés durant la période 1981-1984 :
   - nombre de soumissions IND et NDS
   - délai d'autorisation (N.O.C.) pour les IND et les NDS
   - nombre de soumissions IND et NDS et délais d'autorisation pour les nouvelles entités chimiques en fonction des divisions responsables de leur évaluation;
   - délais entre la date d'autorisation des recherches cliniques (N.O.C./I.N.D.) et la date de la soumission NDS, afin d'estimer le temps de recherche au Canada (Clinical R & D);
   - délais entre la date de la soumission IND et la date d'autorisation de mise en marché (N.O.C./N.D.S.) afin de calculer le temps total de développement au Canada (Total R & D).

b) pour les médicaments innovateurs et leur premier générique pour la période 1956-1984 :
   - nombre total de médicaments avec reproduction générique
   - délais comparatifs pour l'obtention des autorisations (N.O.C.) IND et NDS;
   - temps de recherche au Canada (Clinical R & D);
   - temps total de développement au Canada (Total R & D);
   - durée d'exclusivité du brevet par rapport
     . à l'utilisation du brevet
     . à la mise en marché
   - le nombre total de produits génériques pour lesquels le brevet de l'innovateur a été utilisé pour fins IND ou NDS avant ou après l'obtention de la licence obligatoire par la compagnie générique.

L'analyse des données brutes selon les paramètres décrits ci-haut a été faite en calculant les moyennes $\pm$ erreur type.

Dans le cas des IND, nous avons calculé les délais moyens pour toutes les soumissions, mais nous avons aussi réalisé les mêmes calculs pour les IND pour lesquels les délais d'autorisation ont été obtenus en 12 mois ou moins. Cette période de 12 mois a été choisie arbitrairement, sur la base que tout délai supérieur à 12 mois pouvait être imputé

à des déficiences majeures de la soumission présentée par l'industrie pharmaceutique. De façon générale, et à *moins* d'indication contraire, ce sont ces dernières valeurs que nous avons présentées dans les tableaux.

Dans le cas des NDS, nous avons calculé les délais moyens pour toute soumission, quels que soient les délais.

Note: La terminologie que nous avons utilisée apparaît ci-après.

TERMINOLOGIE

1-	**NCE:**	Nouvelle entité chimique (New Chemical Entity) non encore étudiée ou commercialisée au Canada. Ce type de médicaments est de l'essor de compagnies que nous avons définies comme innovatrices (ou innovateurs).
2-	**GÉNÉRIQUES:**	Reproduction d'entités chimiques nouvelles ou non, déjà étudiées et commercialisées. Ce type de médicaments est généralement "développé" par des compagnies que nous avons définies comme non innovatrices (ou génériques).
3-	**N.O.C.:**	Avis de conformité (Notice of compliance).
4-	**I.N.D.:**	Drogue nouvelle pour investigation (Investigational New Drug).
	. Soumission I.N.D.	Dossier de présentation pour entreprendre des études chez l'Homme.
	. N.O.C./I.N.D.	Avis de conformité (Notice of Compliance) autorisant les études chez l'Homme.
	. I.N.D./N.C.E.	Soumission I.N.D. pour une nouvelle entité chimique.
	. I.N.D./ générique	Soumission I.N.D. pour une reproduction générique.
	. I.N.D./ commercial	Soumission I.N.D. présentée par une compagnie de distribution.
5-	**N.D.S.:**	Soumission de drogue nouvelle (New Drug Submission)
	. Soumission N.D.S.	Dossier de présentation pour commercialiser le médicament.
	. N.O.C./N.D.S.	Avis de conformité (Notice of Compliance) autorisant la mise sur le marché du médicament.
	. N.D.S./N.C.E.	Soumission de drogue nouvelle pour une nouvelle entité chimique.
	. N.D.S./ générique	Soumission de drogue nouvelle pour une reproduction générique.
	. N.D.S./ commercial	Soumission de drogue nouvelle présentée par une compagnie de distribution.

CHAPITRE 2

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

2.1 DROGUES NOUVELLES ("New Drugs")

Les séquences de développement d'un nouveau médicament sont similaires, quel(s) que soi(en)t le(s) pays où les diverses phases de la recherche sont réalisées (réf. 12). Bien que certaines variations "quantitatives" existent entre les divers pays occidentaux, les différences sont surtout d'ordre "quantitatif".

Une drogue nouvelle (New Drug) est une drogue qui n'a pas été vendue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour qu'on puisse établir de façon satisfaisante son innocuité et son efficacité. La même définition s'applique à toute nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle indication pour un médicament déjà sur le marché.

En d'autres termes, une drogue nouvelle peut être

A- une nouvelle molécule jamais expérimentée ou vendue au Canada;

B- un produit déjà vendu au Canada, mais sous une autre forme pharmaceutique ou pour une autre indication;

C- un produit déjà vendu au Canada mais durant une période jugée insuffisante pour en bien connaître l'efficacité et l'innocuité.

Bien qu'en théorie, une drogue nouvelle pourrait perdre son statut quelques années après sa commercialisation, en pratique, les médicaments commercialisés après 1963 ont généralement conservé leur statut de drogue nouvelle afin de permettre à la DGPS d'exercer un contrôle minimal sur la commercialisation des médicaments, en particulier sous les aspects chimique, galénique et biodisponibilité.

Nous reproduisons ci-après in extenso une partie du texte intitulé "La commercialisation d'une drogue nouvelle" (publié par la DGPS en 1977) résumant les principales phases de développement d'un médicament; nous nous sommes permis d'ajouter certains commentaires que nous avons jugés pertinents. Nous avons résumé dans les tableaux 1 à 5 les étapes successives depuis sa découverte jusqu'à sa commercialisation.

Recherche

Les chercheurs des universités, des laboratoires gouvernementaux et des compagnies pharmaceutiques passent régulièrement en revue ou synthétisent de nouveaux composés, ou modifient ceux qui existent, en vue de trouver de nouveaux agents chimiothérapeutiques. Les produits chimiques les plus prometteurs sont ensuite examinés quant à leurs effets sur les organismes vivants, car tout effet décelé peut être un indicateur important de la découverte d'un nouveau médicament utile. Mais le passage de la découverte initiale au produit fini requiert une somme énorme de recherches et de mises au point (parfois 10 à 12 ans). On estime que les chimistes créent ou isolent jusqu'à cinq mille substances avant de produire un nouveau médicament qui puisse être lancé sur le marché et qu'une nouvelle substance sur 50,000 deviendra un "grand" médicament.

Suivons le chemin parcouru par un nouveau médicament que nous appellerons "Composé N", de l'éprouvette jusqu'au consommateur.

Après avoir été isolé et purifié par les chimistes, le Composé N est soumis aux premiers tests sélectifs effectués sur des cultures de tissus ou des petits animaux afin de déterminer si des modifications physiologiques ou des changements de comportement se produisent. Ceux-ci sont des indices de l'activité thérapeutique d'un médicament.

Les résultats positifs sont notés, et le Composé N est alors soumis à des études précliniques sur l'animal.

Essais précliniques

Le but des essais précliniques est d'obtenir suffisamment d'information chez l'animal pour justifier ultérieurement des essais chez l'Homme. C'est pourquoi les essais précliniques seront orientés principalement sur l'efficacité (activités pharmacologiques majeures et secondaires), la toxicité et le sort du médicament dans l'organisme.

À quelques exceptions près, la DGPS exige que les essais sur les animaux soient effectués sur au moins trois espèces de mammifères dont une ne doit pas être un rongeur. La dose léthale aiguë (dose unique) est d'abord déterminée. Puis une série d'essais utilisant différentes voies d'administration, donne la gamme des doses léthales et des doses non toxiques pour plusieurs espèces et permet ainsi d'estimer la dose appropriée pour l'organisme humain.

D'après ces essais préliminaires, la toxicité du Composé N n'est pas élevée au point d'empêcher son emploi chez l'Homme. À ce stade, des études plus détaillées sur les animaux sont entreprises afin de déterminer les signes de toxicité qui se manifestent immédiatement après l'administration du médicament (toxicité aiguë), ceux qui apparaissent après un usage prolongé (toxicité chronique, carcinégénicité), et tout effet nocif sur la reproduction (tératogénèse, études péri et post-natales). Ces études requièrent de longues périodes d'observation ininterrompue, ainsi que des examens détaillés des organes et des tissus à l'autopsie.

Pendant ce temps, les biochimistes et les pharmacologues obtiennent les données sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et les possibilités d'accumulation du Composé N.

Ces études précliniques sur les animaux s'étalent sur plusieurs années, mais ayant indiqué que le Composé N peut maintenant être administré sans risque à l'Homme, le fabricant demande à la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) l'autorisation d'effectuer un essai chez l'Homme sous la direction d'un expert.

Parallèlement, le fabricant évalue le protocole de fabrication envisagé pour une production de masse:

. Le produit peut-il être correctement purifié de façon économique?
. Y a-t-il danger de contamination au cours de la fabrication?
. Y aura-t-il des difficultés à fabriquer un produit uniforme, de qualité et d'efficacité constantes?
. Quelle est la durée de vie en stock (stabilité) du produit?

Essais cliniques

Le Composé N ayant franchi l'étape des essais précliniques, le fabricant est maintenant en mesure de procéder à des essais chez l'Homme (expérimentation clinique). Il envoie à la DGPS une présentation préclinique de drogue nouvelle (Investigational New Drug ou IND) et demande l'autorisation de remettre le médicament à des chercheurs qualifiés en vue d'essais visant à obtenir les données nécessaires sur la posologie, l'efficacité et l'innocuité du nouveau médicament chez l'Homme.

La présentation préclinique fait état de tous les résultats obtenus jusque-là sur le Composé N et doit indiquer:

- les buts de l'essai envisagé,
- le nom ou la marque d'identification du nouveau médicament,
- sa structure chimique et son origine,
- les résultats des recherches faites pour justifier l'usage clinique du nouveau médicament, y compris les données toxicologiques, pharmacologiques et biochimiques,
- les contre-indications et les précautions à prendre sur la base des résultats obtenus,
- le traitement recommandé en cas de dose excessive du nouveau médicament,
- les méthodes, les pièces d'équipement, les locaux et les contrôles utilisés pour la fabrication, le traitement et l'empaquetage ou conditionnement du nouveau médicament,
- les essais utilisés pour vérifier l'activité, la pureté et l'innocuité du nouveau médicament,
- les noms et titres professionnels de tous les chercheurs auxquels le nouveau médicament doit être remis, ainsi que les noms des établissements où seront effectués les essais.

Cette présentation est examinée par la DGPS. Si elle est correctement rédigée, conforme aux Règlements, et si elle fournit des données concluantes qui appuient les objectifs de l'expérimentation envisagée et démontrent leur innocuité, le fabricant reçoit un avis lui signifiant qu'il peut employer le médicament en recherche clinique (Avis de Conformité ou Notice of Compliance: N.O.C./I.N.D.).

Lorsque le nouveau médicament est remis aux chercheurs il doit porter sur son étiquette les mentions suivantes: "Drogue de recherche", "Réservée uniquement à l'usage de chercheurs compétents".

Le chercheur qui utilise le médicament doit à son tour signer un accord avec le fabricant sur les points suivants:

- il interdira l'usage du nouveau médicament sauf sous sa direction,
- il utilisera le nouveau médicament pour les seules expérimentations convenues,
- il signalera immédiatement au fabricant et, si elle le lui demande, à la DGPS, toutes les réactions fâcheuses importantes qui seraient observées,
- il rendra compte, à la demande du fabricant, de toutes les quantités du nouveau médicament reçues.

Le premier type d'essai, appelé pharmacologie clinique ou phase I, est en général réalisé sur des volontaires en bonne santé à qui on administre d'abord des doses très inférieures aux doses efficaces prévues, et que l'on augmente graduellement jusqu'à des doses supérieures aux doses efficaces prévues.

On peut ainsi identifier toute réaction de toxicité à la plus faible posologie, et comparer les données sur le métabolisme du médicament chez l'Homme, à celles préalablement obtenues pour les animaux.

L'action du composé sera comparée à celle d'autres médicaments ou méthodes de traitement utilisées pour la même affection, ou elle sera comparée à un placebo. (Les placebos sont des préparations qui ont le même aspect que le médicament à l'étude mais qui ne contiennent aucun principe actif.) Il est entendu que les placebos ne seront pas utilisés lorsque la santé d'un malade pourrait être mise en péril par l'absence de médicament.

Les protocoles d'essais choisis sont conçus de façon à donner de bonnes preuves statistiques des caractéristiques et de l'utilité du médicament. Ils comprennent:

. des mesures cliniques objectives utilisant des épreuves à double insu (ni le malade, ni le chercheur ne savent si un placebo, une substance témoin ou le composé expérimental a été donné) ou en simple insu (seul le malade ignore le genre de traitement qui lui est administré),
. de nombreuses analyses de sang, de sérum, d'urine, etc., du malade pour confirmer les observations cliniques et pour déterminer comment le médicament agit chez un malade, comparativement aux volontaires en bonne santé des premiers essais.

Des médecins pourront ensuite faire des essais sur certains malades de leur clientèle, afin d'obtenir une évaluation plus précise des effets du médicament dans les conditions normales d'emploi, hors du milieu hospitalier.

Présentation de drogue nouvelle

À la suite des essais cliniques chez l'Homme, le Composé N s'est révélé un agent thérapeutique de valeur. Le fabricant est donc en mesure de soumettre à la DGPS une présentation de drogue nouvelle (New Drug Submission ou NDS) et de demander l'autorisation de commercialiser ce nouveau médicament (Avis de conformité ou Notice of compliance: N.O.C./N.D.S.).

Lorsque la phase I est complétée, on procède alors au deuxième type d'essai, souvent appelé investigation clinique ou Phase II. Durant cette phase, réalisée chez des volontaires malades, on recherche la dose la plus efficace, tout en cherchant à identifier toute réaction de toxicité. Ces essais sont généralement réalisés chez un petit nombre de malades.

Si les résultats sont satisfaisants, il y a alors lieu d'étendre l'expérimentation clinique à de grands groupes de malades, afin de mieux connaître l'efficacité et la toxicité du médicament. Ce troisième type d'essais, appelé essai clinique ou Phase III est donc réalisé chez des personnes atteintes de la maladie ou de l'affection que le produit doit traiter.

La présentation de drogue nouvelle est plus détaillée que la présentation préclinique et elle contient des renseignements supplémentaires:

- toutes les données des essais cliniques sur l'Homme, avec notamment des preuves suffisantes de l'efficacité clinique du médicament pour les emplois recommandés, de son innocuité dans ces conditions, et des effets nocifs observés,
- les résultats de toute autre expérimentation animale effectuée par le fabricant,
- le nom sous lequel la drogue sera vendue, son nom propre et sa description,
- la liste quantitative et les spécifications de tous les ingrédients et, s'il y a lieu, les noms et adresses des fabricants de ces ingrédients,
- des exemplaires de la monographie du produit, des étiquettes, du dépliant de conditionnement, des brochures et fiches, avec tous les détails sur la voie d'administration, la posologie, les indications, les contre-indications et les effets secondaires.

Les présentations de drogues nouvelles doivent être correctement documentées lorsqu'elles sont soumises à la DGPS. Elles nécessitent souvent de nombreux volumes de données et de renseignements (parfois 200 à 300 volumes de 7 à 8 cm d'épaisseur).

Examen et évaluation par la DGPS

Tout d'abord la Division du contrôle et de l'appréciation (Control and Appraisal) vérifie si la présentation est complète. Si rien n'y manque, un exemplaire de la présentation est envoyé à la Division de l'évaluation pharmaceutique. Étant donné que le Composé N est destiné à l'utilisation chez l'Homme, un autre exemplaire est envoyé à la division appropriée (Ex.: système nerveux central).

La Division de l'évaluation pharmaceutique évalue la présentation selon les critères suivants:

. protocole de fabrication envisagé,
. mécanismes de contrôle de qualité visant à garantir la pureté, l'uniformité et la stabilité du produit,
. spécifications des ingrédients et contôles appliqués, y compris la méthodologie,
. conformité de l'emballage,
. conformité des installations pour la fabrication du nouveau médicament,
. établissement du nom commun du nouveau médicament.

L'autre exemplaire est examiné par des personnes expérimentées qui ont des qualifications dans les domaines de la médecine clinique et de la pharmacologie. Il existe des divisions au sein de chacun de ces bureaux où des experts se spécialisent dans certaines catégories de médicaments, par exemple ceux du système nerveux central ou de l'appareil cardio-vasculaire, les médicaments antimicrobiens, etc.

Les experts procèdent à un examen détaillé des médicaments: recherches sur les animaux, essais pharmacologiques, études toxicologiques et tératologiques, essais cliniques en vue d'établir le rapport risques/avantages du produit. Enfin, on évalue la rédaction de la monographie du produit.

Les examinateurs cherchent les réponses aux questions telles que:

. Est-ce que tout le champ d'activité du médicament a été déterminé?
. Les études toxicologiques indiquent-elles que la différence entre les doses thérapeutiques et toxiques est suffisamment grande pour laisser une très grande marge de sécurité dans l'utilisation clinique réelle?
. Quels sont les effets toxiques observés chez les animaux? Des effets analogues pourraient-ils se manifester chez l'Homme?
. D'après les études tératologiques, le médicament devrait-il être interdit aux femmes enceintes?
  Le rapport risques/avantages est-il satisfaisant, et est-il comparable à celui des autres médicaments utilisés pour le même traitement?
. La monographie du produit contient-elle tous les renseignements requis pour l'ordonnance et les déclarations sont-elles appuyées par les données expérimentales et cliniques de la présentation de drogue nouvelle?

En plus de l'étude détaillée de la présentation, les examinateurs peuvent demander des renseignements ou des explications supplémentaires aux chercheurs qui ont travaillé à la mise au point du médicament.

Les présentations de drogues nouvelles ne sont pas nécessairement approuvées au premier examen. On peut exiger que d'autres documentations soient recueillies afin de donner l'assurance à la DGPS que tous les aspects de l'innocuité d'un médicament sont considérés, par exemple on peut demander des essais sur les animaux ou des essais cliniques additionnels afin de mieux définir toute possibilité de toxicité, ou le degré d'efficacité du produit dans des circonstances particulières.

La monographie du produit est le document officiel qui doit contenir la documentation complète sur le médicament ainsi que toutes les précisions nécessaires à la rédaction d'une prescription. Si la documentation n'est pas adéquate, on demande au fabricant d'apporter les modifications requises et de compléter les données de façon à satisfaire l'exigence de la Direction générale de la protection de la santé, que toutes les caractéristiques du médicament soient expliquées en détail.

Finalement, lorsque la présentation de drogue nouvelle est jugée satisfaisante, elle est retournée à la Division du contrôle et de l'appréciation où l'on examine les étiquettes et complète la documentation.

Avis de conformité

L'avis de conformité est maintenant prêt à être signé par le Sous-ministre adjoint de la Direction générale de la protection de la santé. Ce document indique que la Direction générale de la protection de la santé a trouvé le contenu de la présentation de drogue nouvelle satisfaisant et conforme aux Règlements:

. les données biologiques présentées sont acceptables et démontrent l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament,
. la monographie du produit est définitive,
. les spécifications et procédés de fabrication ont été jugés satisfaisants,
. l'étiquetage a été soumis à un examen.

Le fabricant reçoit alors l'avis de conformité du Composé N. Il peut maintenant, plusieurs années après la découverte du Composé N dans ses laboratoires, mettre le nouveau médicament sur le marché canadien.

Quand un nouveau médicament est lancé sur le marché, les contrôles ne cessent pas pour autant. Il peut rester pendant plusieurs années dans la catégorie des drogues nouvelles jusqu'à ce que le Bureau des médicaments ait l'assurance que les renseignements additionnels obtenus à la suite de l'usage courant du médicament sont assez complets pour qu'on le soustraie au contrôle rigide appliqué aux nouveaux médicaments.

Tant que le médicament reste dans la catégorie des drogues nouvelles, le fabricant doit transmettre à la Direction générale tout nouveau renseignement porté à sa connaissance concernant des réactions inattendues au médicament, telles des effets secondaires ou encore l'absence de l'effet désiré.

En tout temps, la Direction générale de la protection de la santé peut, "si elle juge qu'il y va de l'intérêt de la santé publique, suspendre l'avis de conformité du nouveau médicament et exiger que le produit soit retiré du marché."

La DGPS, particulièrement depuis 1978 a émis une série de guides concernant divers aspects des phases de développement d'un médicament. Nous avons identifié dans le tableau 6 les divers guides publiés, de même que la date de leur parution. Nous avons également joint en annexe sous la rubrique IND, NDS ou génériques copie de ces guides.

L'accroissement des exigences gouvernementales, de même que celui des coûts des études précliniques et cliniques ont eu une influence très considérable sur la durée du développement d'un médicament nouveau, de même que les coûts qui y sont inhérents. Le tableau 7 démontre par exemple qu'aux États-Unis, le temps de développement est passé de 9.5 ans en 1966 à 14.4 ans en 1979, réduisant la durée effective du brevet de 13.6 ans en 1966 à 7.4 ans en 1980. En 1976, on estimait le coût total de développement à environ 54 millions $ US (30 millions pour la préclinique et 24 millions pour la clinique), coût total qui a considérablement augmenté depuis.

Nous avons résumé dans le tableau 8 les exigences canadiennes relatives à l'enregistrement d'une drogue nouvelle par une compagnie innovatrice.

2.2 ANCIENNES DROGUES ("Old Drugs")

Les médicaments introduits sur le marché canadien jusqu'en 1963 ont vu leur statut changer de nouvelle drogue à ancienne drogue lorsque leur durée de commercialisation apparaissait suffisante pour que la DGPS autorise ce changement de statut. Plusieurs ont émis l'opinion que la décision de changer ou non le statut de nouvelle drogue à ancienne drogue était arbitraire, la DGPS n'ayant pas de critères quantitatifs, mais plutôt qualitatifs à ce sujet. Peu de médicaments commercialisés après 1963 ont vu leur statut modifié de nouvelle drogue à ancienne drogue.

Plusieurs fabricants de produits génériques sont intéressés à un changement de statut du médicament, puisque le statut d'ancienne drogue enlève au fabricant de génériques toute obligation de soumettre un dossier IND ou NDS.

Tout fabricant canadien, quel qu'il soit, peut commercialiser en tout temps n'importe quel médicament considéré comme ancienne drogue, sans avoir d'autres formalités à remplir que celle de demander un "Drug Identification Number" (DIN), procédure qui est automatique pour les anciennes drogues (la formule de demande - tableau 9B- est approuvée en environ 4 à 6 semaines).

En conséquence, la réglementation actuelle permet donc à quiconque de commercialiser tout médicament ancien sans avoir à soumettre aucune information scientifique, qu'elle soit d'ordre chimique, galénique, pharmacologique, toxicologique, pharmacocinétique, métabolique ou clinique.

Cette procédure est pour le moins troublante, lorsqu'on sait que des médicaments tels

- des antibiotiques (pénicilline, tétracycline)
- des sédatifs (trifluopérazine),
- des stéroïdes (Betamethasone, fluocinolone)
- des diurétiques hypotenseurs (hydrochlorothiazide)

peuvent être commercialisés sans que les autorités gouvernementales soient informées ni de l'origine, de la qualité, de la stabilité et des conditions de fabrication des matières premières actives ou des produits finis, ni de la biodisponibilité de l'ingrédient actif dans ce produit fini.

Le facteur année (avant ou après 1963) de la commercialisation (combiné à celui de la durée de commercialisation), constitue donc un critère important d'autorisation de mise en marché!

Ainsi, parmi les diurétiques hypotenseurs les plus utilisés, il n'existe aucune restriction pour quiconque pour commercialiser l'hydrochlorothiazide introduit sur le marché canadien par Merck avant 1963 (Hydrodiuril), tandis que la DGPS requiert des données chimiques, galéniques et de biodisponibilité* pour la furosémide, introduite par Hoechst en 1966 ...

Nous avons inscrit au tableau 8 les exigences que n'a pas à rencontrer un fabricant d'une ancienne drogue, d'un point de vue soumission préalable à la commercialisation du produit.

* Biodisponibilité: degré de vitesse d'absorption de la substance active dans la formulation commercialisée généralement comparée au médicament de l'innovateur considéré comme référence.

2.3 MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

2.3.1 Nouvelle drogue (New Drug)

Les exigences actuelles concernant l'obtention d'un avis de conformité pour une compagnie générique ont été édictées en 1981; elles sont présentement en cours de révision. Ces guides (guidelines) apparaissent en annexe du présent rapport (Annexe 11).

Les principales exigences (tableau 8) sont les suivantes:

1- Dossier chimique

Le fabricant doit fournir un "drug master file" qui comprend la méthode de synthèse, les conditions de fabrication et les spécifications de la matière première. La DGPS n'a aucune garantie, autre que la déclaration du fabricant, que l'origine de la matière première demeurera inchangée en fonction du temps.

2- Dossier galénique

Le fabricant doit fournir la formule complète (ingrédients actifs et inertes), la méthode et les conditions de fabrication, de même que les spécifications du produit fini. Il doit également en établir la stabilité.

3- Dossier clinique

La seule étude exigée actuellement par la DGPS consiste en une étude de biodisponibilité.

En effet, la connaissance du produit qu'en a la DGPS suite aux informations fournies par l'innovateur lui permettent d'extrapoler les résultats de biodisponibilité à l'efficacité clinique et à l'innocuité fournies par l'innovateur. Suite à cette extrapolation scientifiquement acceptable (en autant que le taux et la vitesse d'absorption du produit générique soient équivalents au médicament de l'innovateur utilisé comme produit de référence), un avis de conformité est alors émis avec une monographie. Cette monographie, essentiellement similaire à celle de l'innovateur s'en distingue légèrement d'un point de vue rédaction, pour éviter de contrevenir aux droits d'auteur ("Copyright").

2.3.2 Ancienne drogue ("Old drug")

Les exigences (tableau 8) sont celles définies à la section 2.2, c'est-à-dire que toute compagnie, générique ou non, peut commercialiser un produit avec statut d'ancienne drogue en soumettant tout simplement la formule de demande de DIN (tableau 9B). Aucune information n'est requise sur la matière première, sur le produit fini, ou encore sur la biodisponibilité qui n'est généralement pas effectuée puisque non requise par les règlements.

2.4 COMPARAISON DES EXIGENCES D'ENREGISTREMENT ENTRE LES COMPAGNIES INNOVATRICES ET GÉNÉRIQUES

Nous avons résumé dans le tableau 8 les exigences relatives à l'obtention d'un avis de conformité (N.O.C.) suite à une présentation de drogue nouvelle par une compagnie innovatrice et relatives à la commercialisation d'un produit générique.

2.5 CARACTÉRISTIQUES D'ENREGISTREMENT DE PRODUITS MÉDICAMENTEUX UTILISÉS CHEZ L'HOMME

Afin de mieux discerner divers aspects relatifs à l'enregistrement de produits médicamenteux utilisés chez l'Homme, nous avons résumé dans le tableau 9A les caractéristiques inhérentes à chaque "classe" de médicaments,

- à savoir:
  - . les médicaments d'ordonnance,
  - . les médicaments de vente libre,
  - . les médicaments grand public
  - . les médicaments "biologiques"
  - . les appareils médicaux.

- sous les aspects:

  - . abréviation,
  - . numéro d'identification (si requis) sur l'étiquette,
  - . l'émission d'une monographie,
  - . le Bureau de la DGPS responsable de la division du produit, de même que le directorat auquel il se rapporte,
  - . les restrictions quant aux points de vente (sale outlets).

Note:

Le Dr Ian Henderson, directeur du Bureau of Human Prescription Drugs (B.H.P.D.) de la DGPS nous a soumis un texte intitulé "Clearance Procedure for New Drugs in Canada". Ce document décrit de façon détaillée divers aspects de la réglementation canadienne en matière d'autorisation IND et NDS, de critères d'enregistrement des produits génériques. Il aborde aussi divers autres aspects (Emergency Drug Program, Product Monograph, etc.). Bien que plusieurs recommandations ou suggestions soient sujettes à critiques, la lecture de ce document offre un grand intérêt pour comprendre les problèmes et procédures actuels de la DGPS.

TABLEAU 1

PHASES DE DÉVELOPPEMENT MENANT À LA COMMERCIALISATION D'UNE DROGUE NOUVELLE

A) Phase de développement

1- Origine de la substance active/aspect galénique

2- Aspect préclinique (animal)

3- Soumission (IND)/Avis de conformité (N.O.C./I.N.D.)

4- Aspect clinique (Homme)

5- Soumission NDS*/Avis de conformité (N.O.C./N.D.S.)

B) Phase de mise en marché

* NDA aux États-Unis.

TABLEAU 2

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECTS CHIMIQUE ET GALÉNIQUE

ORIGINE DÉCOUVERTE	Chimie de synthèse, pharmacognosie, biogénétique, etc.	Synthèse, extraction, purification, spécifications.
ASPECT GALÉNIQUE	Chimie analytique développement pharmaceutique	Stabilité et spécifications de la matière première. Développement de la forme pharmaceutique optimale: normes de fabrication, spécifications et stabilité.

TABLEAU 3 A

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECT PRÉCLINIQUE

Pharmacologie, microbiologie, etc.	Activité chez l'animal et comparaison à des standards de référence.
Toxicologie aigue Toxicité chronique Tératogénicité Études péri/post-natales, Études de reproduction Mutagénicité Carcinogénicité	Sécurité chez l'animal: identification des doses toxiques et des effets nocifs observés après un usage immédiat ou prolongé.
Pharmacocinétique Biochimie	Soit chez l'animal: absorption, distribution, métabolisme, excrétion.

Note: Les études toxicologiques sont réalisées souvent parallèlement à l'expérimentation clinique, bien qu'elles doivent généralement les précéder, tel qu'en fait foi le tableau 3B pour un médicament administrable par voie orale ou parentérale selon les durées variables de thérapie.

TABLEAU 3B

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECT CLINIQUE

Toxicologie

CATÉGORIE	DURÉE PRÉVUE DE LA THÉRAPIE	STADE	DURÉE DES ESSAIS CHEZ LES HUMAINS	TOXICITÉ AIGUË	TOXICITÉ CHRONIQUE	ÉTUDE DE REPRODUCTION	MUTAGÉNÈSE	CANCÉROGÉNÈSE
MÉDICAMENTS ORAUX OU PARENTÉRAUX	Jusqu'à une semaine	Pharmacologie clinique	Jusqu'à une semaine	3 espèces au moins, orale et parentérale	2 espèces 4-6 semaines			(+)
		Essais thérapeutiques	une semaine		2 espèces * 8 semaines	(+)		(+)
		P.D.N.	—		2 espèces 4-6 mois**	+	(+)	(+)
	Jusqu'à un mois	Pharmacologie clinique	Jusqu'à une semaine	idem	2 espèces 4-6 semaines			(+)
		Essais thérapeutiques	de 1 à 4 semaines		2 espèces* 12 semaines	(+)		(+)
		P.D.N.	—		2 espèces** R & non-R: 18 mois**	+	(+)	(+)
À INGRÉDIENT UNIQUE	De un mois jusqu'à un an	Pharmacologie clinique	Jusqu'à une semaine	idem	2 espèces 4-6 semaines			(+)
			de 1 à 4 semaines		2 espèces* 12 semaines			
		Essais thérapeutiques	jusqu'à un mois		2 espèces* 12 semaines			
			plus d'un mois		2 espèces* R:12-18 mois non-R:12 mois	(+)		(+)
		P.D.N.			2 espèces* R & non-R: 18 mois**	+	(+)	(+)
	Un an ou plus	Pharmacologie clinique	Jusqu'à une semaine	idem	2 espèces 4-6 semaines			(+)
			de 1 à 4 semaines		2 espèces* 12 semaines			
		Essais thérapeutiques	de un mois à un an		2 espèces* R & Non-R: 12-18 mois	(+)	(+)	(+)
		P.D.N.	--		2 espèces* R & non-R: 18 mois**	+	(+)	(+)

* On a effectué des études du métabolisme, les espèces choisies sont aussi semblables que possible à l'homme.

** La durée des études devraient être prolongée en fonction des données toxicologiques existantes, de la nature du médicament, de l'usage clinique prévu et des indications envisagées. On ne considèrera pas des études de toxicité chronique de 18 mois comme des substituts valables des études de cancérogénèse, qui doivent durer au moins 24 mois chez ces espèces.

(+) Signifie que les études peuvent être ou non obligatoires, selon la nature du médicament, sa ressemblance avec des agents mutagènes ou cancérigènes connus, sa rétention dans l'organisme, le profil toxicologique et l'usage clinique envisagé.

R: Rongeur; non-r: non-rongeur.

P.D.N.: Présentation de drogue nouvelle

TABLEAU 4

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

SOUMISSION IND

* Soumission IND (Investigational New Drug)

  = Présentation préclinique de drogue nouvelle (Preclinical New Drug Submission):

    . contient toutes les informations disponibles sur la drogue
        . chimique et galénique
        . pharmacologique ou microbiologique
        . toxicologique
        . pharmacocinétique ou biochimique.

    . propose l'expérimentation clinique à réaliser:
        . nom de l'expert-clinicien
        . nom de l'institution où l'étude sera effectuée
        . indication(s) à étudier
        . protocole détaillé et type d'études à réaliser chez l'Homme
            - étude de Phase I
            - étude de Phase II voir page suivante
            - étude de Phase III
            - etc.

* Evaluation par la DGPs

* Délivrance d'un avis de conformité ou «Notice of compliance» (N.O.C. for I.N.D.) autorisant la réalisation de l'étude chez l'Homme <u>après</u>:
        . accord du comité d'éthique de l'institution hospitalière
        . consentement éclairé du sujet.

TABLEAU 5A

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECT CLINIQUE

Considérations générales

- La mise en circulation d'un nouveau médicament exige toujours des essais préalables chez l'Homme.

- L'expérimentation humaine doit s'appuyer sur
  - . les essais précliniques,
  - . les besoins médicaux auxquels le médicament est censé répondre.

- Des possibilités éthiques, économiques et techniques limitent
  - . le nombre de sujets
  - . le nombre et la qualité des études systématiques chez l'Homme par comparaison avec ce qui est réalisable chez l'animal.

- Nécessité d'objectivité et de neutralité du chercheur responsable.

- Sécurité absolue inaccessible:
  - . risque potentiel quelle que soit l'étendue de l'expérimentation animale
  - . nécessité d'évaluer les avantages attendus en fonction des risques potentiels.

- Le degré de risques auxquels les sujets ou patients sont exposés doit être le plus faible possible, compte tenu des avantages attendus.

- Pas de règles rigides d'étude, mais principes généraux
  - . à cause de «l'unicité» du médicament
  - . pour éviter de gêner les progrès de la thérapeutique.

- Absence de règles absolues d'expérimentation; orientations générales seulement. Chaque étude influence l'orientation des études subséquentes.

- Des critères d'arrêt de l'expérimentation du médicament doivent être déterminés avant d'initier l'expérimentation elle-même.

TABLEAU 5B

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECT CLINIQUE

Expérimentation clinique

Objectifs: - déterminer la valeur d'un médicament dans le traitement ou la prévention d'une maladie;
- évaluer les risques et les réactions indésirables;
- comparer les bénéfices attendus aux risques potentiels.

	Phase I	Phase II	Phase III
	Pharmacologie clinique	Études thérapeutiques	
1- Objectifs	. Innocuité - tolérance . Secondairement, évaluation pharmacologique si elle ne nuit pas à l'objectif primordial	Investigation clinique, i.e.: . efficacité . innocuité . dose(s) optimale(s) . données pharmacologiques, métaboliques	Essais cliniques, i.e.: - expansion des études de Phase II afin de prévoir les conséquences d'une utilisation en pratique générale . comparaison avec médicaments connus pour efficacité/effets secondaires . posologie idéale
2- Patients	Volontaires sains (sujets malades)	Sujets malades	. sujets malades . groupes diagnostics précis
a) nombre	20 - 80	100 - 200	+ 100 à + 1000
b) surveillance	souvent hospitalisés	hospitalisés ou non	ordinairement non hospitalisés
c) exclusion	enfants/vieux femmes fertiles/enceintes maladies organiques graves médication concomitante	enfants/vieux femmes fertiles/enceintes maladies organiques graves médication concomitante	(enfants/vieux) femmes enceintes

TABLEAU 5C

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECT CLINIQUE

Considérations éthiques

RÈGLEMENTATION DE LA RECHERCHE SUR DES SUJETS HUMAINS

- Lignes directrices et codes internationaux

  . le code de Nuremberg
  . la déclaration d'Helsinki

- Lignes directives et codes nord-américains

  . Américains (Federal Register)

  . Canadiens: La déontologie de l'expérimentation chez l'humain.
  Rapport No. 6, 1978 du Conseil de Recherche Médicale.(Annexe 6)*

  Jugement Hall: Haluska vs Université de la Saskatchewan

  «... Il ne peut y avoir aucune exception aux exigences habituelles de divulgation dans le cas de la recherche comme cela peut exister dans l'exercice habituel de la médecine ... Le sujet se prêtant à des expériences médicales a le droit d'exiger qu'on lui expose complètement et honnêtement tous les faits, probabilités et opinions qu'un homme raisonnable peut être en mesure de considérer avant d'accorder son consentement ...»
  (Juge Hall: Halushka vs Université de la Saskatchewan).

COMITÉS D'ÉTHIQUE: Voir Rapport No. 6, 1978 du Conseil de Recherche Médicale. (Annexe 6)*

* Les normes de déontologie sont actuellement en cours de révision par le Conseil de Recherche Médicale du Canada.

TABLEAU 5D

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

ASPECT CLINIQUE

Consentement du sujet

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ, RÉFLÉCHI, VOLONTAIRE:

- Sujets:
  - . autonomie des sujets et leur faculté de compréhension;
  - . capacité légale de donner un consentement, d'exercer un libre choix.

- Mode d'obtention du consentement:
  - . interaction sujet-clinicien
    - = rapport, conversation, compréhension mutuelle.

- Connaissance des éléments et de l'objet de l'expérimentation
  - . nature, durée, but de l'expérimentation
  - . méthode et moyens utilisés
  - . avantages et risques potentiels
  - . alternatives de traitement.

- Droit de recevoir une réponse à toute question demandée concernant l'étude

- Droit de se retirer de l'étude à tout moment sans préjudice pour le sujet.

TABLEAU 5E

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

AVANTAGES ET RISQUES DES ÉTUDES PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

ÉTUDES	AVANTAGES	RISQUES
Précliniques	Déterminer les effets pharmacologiques et toxiques chez l'animal Obtenir les informations suffisantes sur l'innocuité et l'efficacité pour démontrer l'absence de risques déraisonnables et débuter des essais chez l'Homme, selon les effets thérapeutiques attendus et l'application envisagée.	- Fiabilité du modèle animal? Parkinson, arthrite, etc.* - Risques d'actions nocives potentielles . prévisibles . imprévisibles . 50% des effets secondaires déterminés seulement durant les essais cliniques chez l'Homme.
Cliniques	Justification scientifique et morale d'essais, compte tenu - de la gravité de la maladie - de l'absence de thérapeutique efficace	Non justification scientifique ou morale d'essais, compte tenu - de la faible gravité de la maladie - de l'existence de médicaments plus inoffensifs.

* Aucune étude préclinique, quelle que soit son importance, ne peut déterminer précisément quelles maladies psychiatriques ou neurologiques répondront préférentiellement au médicament.

TABLEAU 5F

UN RÉSUMÉ

PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

Médicament

Substance active

. synthèse ou extraction

. identification, spécifications

Formulation

. forme pharmaceutique

Études précliniques (animal)

- Activité (pharmacologie, microbiologie, etc.)
- Sécurité (toxicologie)
- Sort (métabolisme)

DEMANDE IND

Études cliniques (Homme)

Sujets sains (pharmacologie clinique) — Phase I
- . tolérance
- . sécurité
- . métabolisme

Sujets malades (études thérapeutiques)

. Études initiales — Phase II
- . sécurité
- . efficacité

. Extension des études de phase II — Phase III

DEMANDE NDA (NDS)
OBTENTION AVIS CONFORMITÉ
COMMERCIALISATION

. Études post-commercialisation — Phase IV

TABLEAU 6

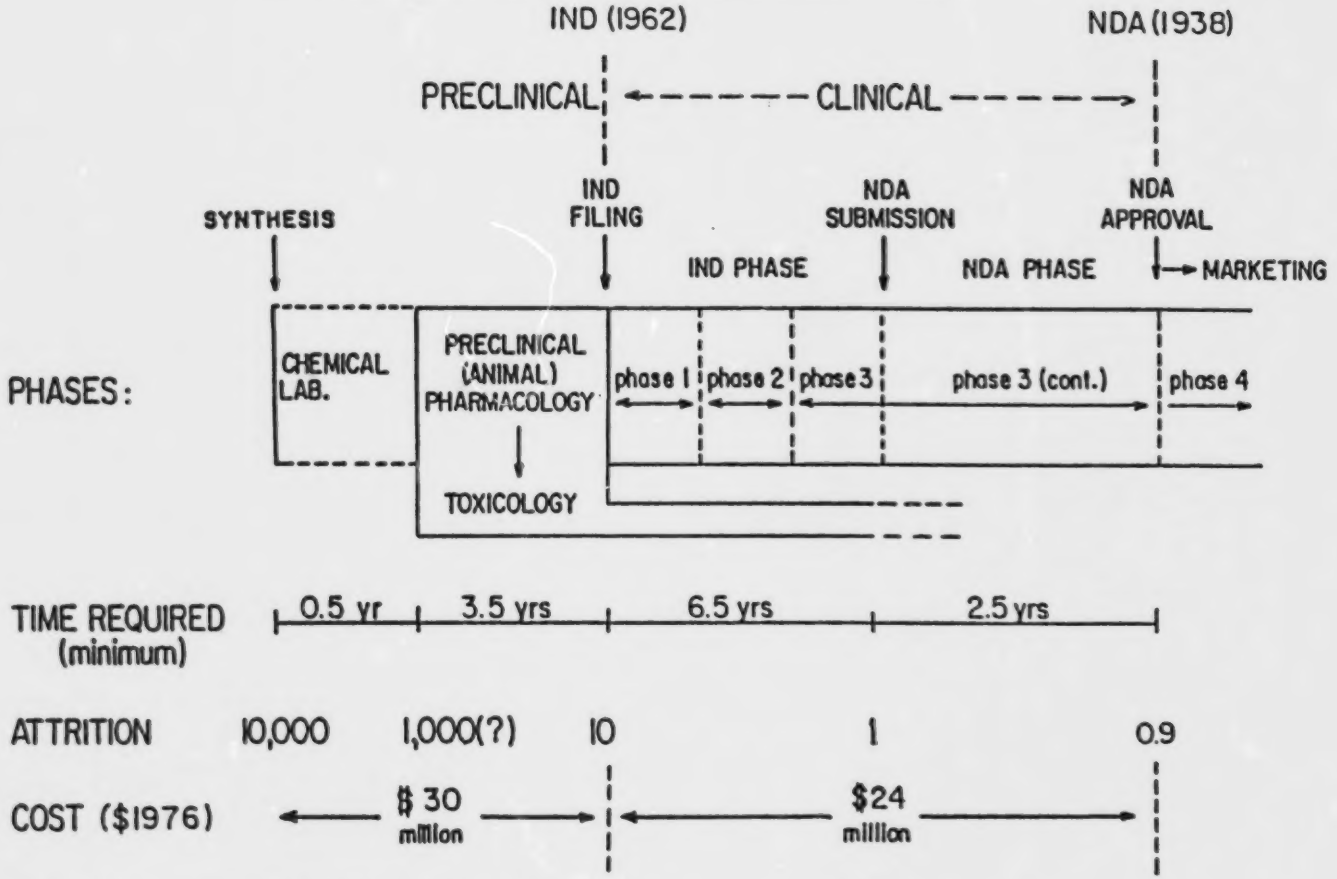
GUIDES (GUIDELINES) PUBLIÉS PAR LA DGPS

	1965	1971	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
IND									
- Preparing and filing IND submission	x								draft
- Chemistry and manufacturing									x
- Preclinical toxicology			x			x			
- Dependence liability						x			
- Good monitoring practice								x	
- Cancer chemotherapeutic drugs									
- Vaginal contraceptive			x						
- Topical corticosteroids			x						
- Emergency drugs									draft
NDS									
- Preparing and filing drugs submissions						x		x	
- Chemistry and manufacturing						x			
- Plant master file and imported drugs		x							
- Product monographs				x					draft
- Generics						x			x
OTHERS									
- Drug advertisers									
- Medical devices									
- Recombinant DNA and animal virus/cells									
- Emergency drug regulations: use and good monitoring practice of drugs									draft

Note: La majorité de ces guides apparaissent en annexe de ce rapport.

TABLEAU 7

DRUG DEVELOPMENT (U.S.A.)



AVERAGE EFFECTIVE PATENT LIFE (from NDA approval date)

1966: 13.6 yrs
1980: 7.4 yrs

AVERAGE TIME FROM SYNTHESIS TO NDA APPROVAL

1966: 9.5 YRS
1979: 14.4 YRS

TABLEAU 8

ÉTUDES REQUISES (+) OU NON (-) PAR LA DGPS POUR COMMERCIALISER UN MÉDICAMENT AU CANADA

Médicament	Chimie	Galénique	Préclinique						Clinique				
			Pharmacologie	Toxicologie				Métabolisme	Phase I		Phase II	Phase III	Phase IV (Post-marketing)*
				Aigue	Chronique	Tératologie/ Reproduction	Carcinogénicité		Métabolisme	Biodisponibilité			
Ancienne drogue													
. Innovateur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
. Générique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nouvelle drogue													
. Innovateur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
. Générique													
. avant 1979	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-
. 1970-1980	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	(+)	-
. 1981-....	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Note: Ces exigences ont pu varier selon le type de médicament, sa date initiale de mise en marché, etc. Ainsi, les études cliniques ont été rarement requises après 1969, la cimétidine (Peptol) par exemple faisant exception.

TABLEAU 9A

CARACTÉRISTIQUES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS MÉDICAMENTEUX UTILISÉS CHEZ L'HOMME

Médicament	Abréviation	Numéro d'identification	Monographie	Bureau	Restrictions de vente
D'ordonnance (nouveau/ancien)	Pr	DIN	Oui	Human Prescription Drugs (B.H.P.D.)(1)	Pharmacie
De vente libre (nouveau/ancien)	OTC	DIN	Non	Non Prescription Drugs (B.N.P.D.)(1)	Pharmacie
Grand public	GP	GP	Non	Non Prescription Drugs (B.N.P.D.)(1)	Pas de restrictions
Insuline, sérums, vaccins	-	DIN	Oui	Biologics (1)	Pharmacie
Appareils médicaux	-	Non	Non	Medical devices (2)	Pas de restrictions

(1) Under the jurisdiction of the Drug Directorate,, Health Protection Branch.

(2) Under the jurisdiction of the Environmental Health Directorate, Health Protection Branch.

TABLEAU 9B

Health and Welfare Canada — Santé et Bien-être social Canada
Health Protection Branch — Direction générale de la protection de la santé

APPLICATION FOR DRUG IDENTIFICATION NUMBER – DEMANDE D'IDENTIFICATION NUMÉRIQUE D'UNE DROGUE

1. NAME OF MANUFACTURER (as shown on label) – NOM DU FABRICANT (tel qu'indiqué sur l'étiquette)

ADDRESS OF MANUFACTURER – ADRESSE DU FABRICANT
no. and street – nº et rue | city – ville | province | postal code – code postal

2. CANADIAN DISTRIBUTOR/IMPORTER (name and address) – DISTRIBUTEUR/IMPORTATEUR CANADIEN (nom et adresse)

3. OTHER NAME AND ADDRESS ON LABEL – AUTRE NOM ET ADRESSE SUR L'ÉTIQUETTE

4. MAILING ADDRESS OF DIN APPLICANT IF DIFFERENT FROM ABOVE – ADRESSE POSTALE SI DIFFÉRENTE DE CI-DESSUS

5. PRODUCT TRADE NAME – NOM DE COMMERCE DU PRODUIT

PROPER OR COMMON NAME – NOM PROPRE OU USUEL DU PRODUIT

6. MEDICINAL INGREDIENTS – INGRÉDIENTS MÉDICAMENTEUX	CONCENTRATION	BASIC UNIT – UNITÉ

7. DOES THIS PRODUCT CONTAIN COLOURING AGENT? EST-CE QUE CE PRODUIT CONTIENT DES COLORANTS? ☐ YES OUI ☐ NO NON — IF YES, PLEASE DESCRIBE BELOW SI OUI, LES DÉCLARER CI-DESSOUS

NAME OF COLOURING AGENT – NOM DU COLORANT	MCG PER UNIT – MCG PAR UNITÉ	(or – ou) PPM – PPM

8. USE OR PURPOSE RECOMMENDED – USAGE RECOMMANDÉ

9. DOSAGE RECOMMENDED – POSOLOGIE RECOMMANDÉE

10. PHARMACEUTICAL FORM – FORME PHARMACEUTIQUE

11. ROUTE OF ADMINISTRATION – VOIE D'ADMINISTRATION

12. MFR – ASSIGNED PRODUCT CODE – CODE ATTRIBUÉ AU PRODUIT

13. PLEASE CHECK (✓) ONE – COCHER (✓) L'UNE DES CASES SUIVANTES

☐ DRUG FOR HUMAN USE — MÉDICAMENT POUR USAGE CHEZ L'HOMME
☐ DRUG FOR ANIMAL USE — MÉDICAMENT POUR USAGE CHEZ L'ANIMAL
☐ GENERAL DISINFECTANT — DÉSINFECTANT

14. PACKAGE SIZES AVAILABLE – FORMATS DISPONIBLES

15. ENCLOSE ALL LABELLING MATERIAL – INCLURE TOUT ÉTIQUETAGE

16. NAME AND TITLE – NOM ET TITRE	SIGNATURE	DATE

HPB 3407 (6-83)

Chapitre 3

RÉSULTATS

NOUVELLES DROGUES PRÉCLINIQUES

IND

1981 - 1984 (7 mois)

Nouvelles entités chimiques

et

génériques

3.1 SOUMISSIONS IND, 1981-1984

L'analyse des tableaux 10 à 15 concernant les soumissions IND pour lesquelles un avis de conformité (N.O.C./I.N.D.) a été émis durant la période 1981 à 1984
- pour de nouvelles entités chimiques
- pour des reproductions génériques

nous permet de dégager plusieurs conclusions (voir les données brutes en références 5 et 6).

3.1.1 Nombre de soumissions IND

Le nombre de soumissions IND peut varier au cours des années 1981 à 1984 se situant en moyenne à 28 et 8 annuellement pour les compagnies innovatrices (I.N.D./N.C.E.) et les compagnies génériques (I.N.D./ génériques) respectivement. Bien qu'on puisse noter dans le cas des compagnies innovatrices une légère augmentation du nombre des soumissions I.N.D. acceptées au cours des 2 dernières années, celle-ci n'apparaît pas significative. Durant cette période, aucun I.N.D. n'a été approuvé pour une nouvelle entité chimique présentée par une compagnie générique.

En ce qui concerne les soumissions I.N.D. approuvées pour des instituts hospitaliers de recherche, ou les consultants de recherches, nous constatons également que le nombre de ces soumissions a peu varié au cours des 4 dernières années, et qu'il se situe à un niveau très inférieur à celui des soumissions dites «commerciales». Ainsi, dans le cas des nouvelles entités chimiques, le nombre de soumissions I.N.D. présentées par des instituts hospitaliers de recherche ne constitue que 11% de cette classe d'I.N.D.; en comparaison, les soumissions I.N.D. présentées par un consultant de recherche représente 23% des soumissions I.N.D. génériques totales.

Il est intéressant de constater que les soumissions I.N.D./génériques représentent 23% des soumissions I.N.D. «commerciales», c'est-à-dire qu'il y eu en moyenne au cours des 4 dernières années une soumission I.N.D. générique pour trois soumissions I.N.D./N.C.E.

Certaines divisions comme «Cardiorénal et arthrite» ou «Endocrinologie et métabolisme» ont évalué un nombre de soumissions I.N.D./N.C.E. 2.7 fois plus grand que d'autres divisions.

Il existe des variations (tableaux 10 et 11) entre la charge respective des diverses divisions du point de vue nombre de soumissions I.N.D./N.C.E. Ainsi, au cours des 4 dernières années, les divisions «cardio-rénal et arthrite» ou «Endocrinologie et métabolisme» ont évalué en moyenne 7.8 soumissions annuellement, comparativement à 5, 4.5 et 2.8 pour les autres divisions.

3.1.2 Délai d'obtention de l'avis de conformité (N.O.C./I.N.D.)

Les délais encourus pour l'obtention des autorisations nécessaires à la réalisation d'études cliniques de nouvelles entités chimiques (I.N.D./N.C.E.) sont demeurées relativement constants au cours des 4 dernières années, se situant entre 4.7 à 5.7 mois et 1.5 à 2.9 mois pour les I.N.D. présentés par les compagnies innovatrices et les instituts hospitaliers de recherche respectivement. Il est intéressant de souligner que malgré le fait que les présentations I.N.D. des investigateurs hospitaliers sont souvent mal structurées (communication personnelle), un avis de conformité est obtenu en moins de la moitié de temps requis par les compagnies innovatrices (celles-ci étant mieux structurées, mais plus complexes).

Pour les nouvelles entités chimiques, on se doit également de noter que la durée de délais varie grandement d'une division à une autre, parfois par un facteur aussi élevé que 2.2, comme par exemple entre la division «Infection et immunologie» (8.0 mois) et «Endocrinologie et métabolisme» (3.6 mois).

En ce qui concerne les produits génériques, les délais moyens d'autorisation encourus par les compagnies génériques (4.8 mois) sont similaires à ceux des «innovatrices» (5.1 mois). Cependant, contrairement à ces dernières, les délais se sont nettement accrus depuis 1982 pour les compagnies génériques, passant de 2.2 à 5.5 à 6.2 mois pour les années 1982, 1983 et 1984, respectivement. Quant aux délais d'autorisation I.N.D./génériques de consultants de recherches (1 mois), ils sont nettement inférieurs (de l'ordre de 80%) à ceux des compagnies génériques. L'explication qui nous a été fournie est la suivante: se devant de compétitionner

avec des consultants de recherche des U.S.A. (délai de 1 mois), Bio-Recherches se doit de pouvoir réaliser ses études de biodisponibilité dans le même laps de temps. Bio-Recherches a donc conclu une entente «spéciale» avec la DGPS afin que ses demandes IND soient évaluées dans un délai similaire à celui de la Food & Drug Administration (FDA). Nous réalisons le fait que Bio-Recherches n'a pas à préparer une soumission aussi complète pour un projet de recherches dont les résultats seront utilisés dans un pays étranger, mais il n'en demeure pas moins inacceptable que Bio-Recherches puisse compétitionner d'un point de vue délai avec ses compétiteurs américains, alors qu'une compagnie innovatrice, voire générique, canadienne ne se voit pas offrir le même avantage par rapport à la maison-mère ou la maison-soeur américaines ...

3.1.3 Taux d'acceptabilité des soumissions I.N.D.

Le taux d'acceptabilité des soumissions I.N.D. a été calculé en comparant le nombre de soumissions I.N.D. approuvées en un délai de 12 mois ou moins durant la période 1981-1984, par rapport au nombre total de soumissions approuvées, quel que soit le délai durant la même période.

Le tableau 13 montre que 78% des soumissions I.N.D./ N.C.E. sont approuvées en 12 mois ou moins pour les nouvelles entités chimiques, comparativement à 91% pour les soumissions IND/génériques.

TABLEAU 10

NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (IND)

NEW CHEMICAL ENTITIES

January 1, 1981 - July 31, 1984

COMPANIES/INSTITUTIONS	PER DIVISION										PER BUREAU	
	CRA		CNS		EM		MD		II		TOTAL	
	N	DELAY	N	DELAY	N	DELAY	N	DELAY	N	DELAY	N	DELAY
GENERIC COMPANIES	0		0		0		0		0		0	
INNOVATIVE COMPANIES												
1981	7	6.3 (1.5)	4	5.5 (2.5)	7	4.3 (2.8)	7	3.1 (1.1)	4	6.0 (2.2)	29	4.9 (2.3)
1982	6	7.8 (3.7)	2	2.0	11	3.1 (1.8)	1	7.0	7	8.9 (2.8)	27	5.7 (3.7)
1983	8	5.1 (3.4)	9	4.9 (2.6)	5	2.6 (5.5)	8	3.9 (1.6)	4	7.8 (2.6)	34	4.7 (2.7)
1984 (7 months)	7	5.7 (2.2)	3	2.7 (.58)	5	4.6 (3.6)	4	5 (2.2)	1	11	20	5.1 (2.8)
Mean 1981-1984:	7.8[c]	6.1	5.0[c]	4.3	7.8[c]	3.6	2.8[c]	4.0	4.5[c]	8.0	28[c]	5.1
RESEARCH INSTITUTES (Hospitals)												
1981	0		1	0.8	3	1.8	0		0		4	1.5
1982	0		0		3	2	0		0		3	2
1983	0		0		1	3.5	1	1.8	0		2	2.6
1984 (7 months)	0		1	1	3	3.6	0		(1)[a]	48[a]	4	2.9
Mean 1981-1984:	0		0.6[c]	0.9	2.8[c]	2.6	0.2[c]	1.8	(1)	-	3.6[c]	2.3

a Not included in calculations

b Delays for clearance in months according to divisions (excluding institutions IND and those cleared in more than 12 months)
- CRA: cardio-renal and arthritis
- CNS: central nervous system
- EM: endocrinology and metabolism
- MD: miscellaneous drugs
- II: infection and immunology

c Mean per year for period 1981-1984 (7 months)

N = number of IND submissions.

TABLEAU 11

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (IND)

NEW CHEMICAL ENTITIES

January 1, 1981 - July 31, 1984

	Generic companies		Innovative companies		Institutions	
	N*	Delay**	N*	Delay**	N*	Delay**
Per division						
Endocrinology and metabolism	0	-	7.8	3.6	0	-
Miscellaneous drugs	0	-	2.8	4.0	0.2	1.8
Central nervous system	0	-	5.0	4.3	0.5	0.9
Cardio-renal and arthritis	0	-	7.8	6.1	0	-
Infection and immunology	0	-	4.5	8.0	(1)	(48)
Per bureau	0	-	28	5.1	3.6	2.3

* Mean per year for period 1981-1984 (7 months)

** Mean clearance delay in months excluding submissions cleared in more than 12 months.

TABLEAU 12

MEAN CLEARANCE DELAY FOR
NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (IND)

GENERICS

January 1, 1981 - July 31, 1984

Year of clearance	N	Delay*
Generic companies		
1981	10	4.7 (3.8)
1982	5	2.2 (0.84)
1983	10	5.5 (2.8)
1984 (7 months)	5	6.2 (2.8)
Mean 1981-1984:	8.4	4.8
Research Institutes (Bio-Research)		
1981	1	1
1982	1	1
1983	4	1.2
1984 (7 months)	3	1
Mean 1981-1984:	2.5	1

* Mean clearance delay ($\pm$ SD) in months, excluding submissions cleared in more than 12 months.

TABLEAU 13

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (I.N.D.)

COMPARISON BETWEEN ALL I.N.D. AND THOSE CLEARED IN 12 MONTHS OR LESS

	INNOVATIVE			GENERICS		
	Companies		Institutions*	Companies		Institutions*
	ALL I.N.D.s	I.N.D.(a)	ALL I.N.D.s = I.N.D.(a)	ALL I.N.D.s	I.N.D.(a)	ALL I.N.D.s = I.N.D.(a)
1981	6.8 n = 34	4.9 n = 29	1.5 n = 4	4.7 n = 10	4.7 n = 10	1.0 n = 1
1982	8.3 n = 35	5.7 n = 27	2.0 n = 2	8.3 n = 8	2.2 n = 5	1.0 n = 1
1983	5.1 n = 35	4.7 n = 34	2.6 n = 2	5.5 n = 10	5.5 n = 10	1.2 n = 4
1984	8.0 n = 24	5.1 n = 20	2.9 n = 5	6.2 n = 5	6.2 n = 5	1.0 n = 3
Mean per year	7.0 n = 35.7	5.1 n = 28	2.3 n = 3.6	6.0 n = 9.2	4.8 n = 8.4	1.0 n = 2.5
% of I.N.D. delayed more than 12 months.	14.1%		0%	9%		0%

* Hospitals or research institutes

(a) = I.N.D. cleared in 12 months or less.

TABLEAU 14 MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR PRECLINICAL STUDIES (IND)

January 1, 1981 - July 31, 1984

	New chemical entities		Generics	
	N	Delay*	N	Delay*
Companies				
1981	29	4.9 (2.3)	10	4.7 (3.8)
1982	27	5.7 (3.7)	5	2.2 (.84)
1983	34	4.7 (2.7)	10	5.5 (2.8)
1984 (7 months)	20	5.1 (2.8)	5	6.2 (2.8)
Mean 1981-1984:	28	5.1	8.4	4.8
Research Institutes	**Hospitals**		**Bio-Research**	
1981	4	1.5	1	1
1982	3	2	1	1
1983	2	2.6	4	1.2
1984 (7 months)	5	2.9	3	1
Mean 1981-1984:	3.6	2.3	2.5	1

* IND mean clearance delay ($\pm$ SD) in months, excluding submissions cleared in more than 12 months

TABLEAU 15 NOTICE OF COMPLIANCE FOR PRECLINICAL NEW DRUG (IND)

ORIGIN OF IND

January 1, 1981 - July 31, 1984

Product	N*	Delay**
New chemical entities		
- Innovative companies	28	5.1
- Research institutes (Hospitals)	3.6	2.3
Generics		
- Generic companies	8.4	4.8
- Research institutes (Bio-Research)	2.5	1.0

* Mean per year

** Delay in months, excluding submissions cleared in more than 12 months.

SOUMISSIONS NOUVELLES DROGUES

NDS

1981 - 1984 (7 mois)

Nouvelles entités chimiques

et

génériques

Note: Comme les NDS ont été acceptés entre 1981-1984, leurs IND correspondants ont été soumis et acceptés plusieurs années avant que le NDS soit accepté.

3.2 SOUMISSIONS NDS, 1981-1984 (+ IND CORRESPONDANTS)

L'analyse des tableaux 16 à 24 concerne les soumissions N.D.S. pour lesquelles un avis de conformité (N.O.C./N.D.S.) a été accordé durant la période 1981 à 1984
- pour de nouvelles entités chimiques (N.C.E.), ou
- pour des reproductions génériques

nous permet de mettre en évidence les points suivants (voir les données brutes en références 7 et 8).

3.2.1 Nombre de soumissions NDS

Le nombre de soumissions NDS a été relativement constant au cours des quatre dernières années (tableau 20), se situant en moyenne à 18 et 11 annuellement pour les compagnies innovatrices (N.O.C./N.C.E.) et les compagnies génériques (N.O.C./génériques), respectivement. Durant les années 1981 à 1984, aucun avis de conformité n'a été délivré à des compagnies génériques (tableaux 16-17) pour des nouvelles entités chimiques, celles-ci ayant toutes été obtenues par des compagnies innovatrices. Aucun avis de conformité n'a été délivré pour une nouvelle entité chimique ou un médicament générique à un institut hospitalier de recherche ou à un conseiller de recherches. Il ressort donc que toute nouvelle entité chimique a été du ressort exclusif des compagnies innovatrices.

Comme pour les I.N.D., il existe des variations entre les diverses divisions du point de vue nombre de soumissions N.D.S./N.C.E. (tableau 16 à 18). Ainsi, au cours des quatre dernières années, la division «Endocrinologie et métabolisme» a évalué en moyenne 5.3 soumissions annuellement, ce qui est deux fois plus que deux autres divisions («Infection et immunologie» ou «Système nerveux central»).

3.2.2 Délai d'obtention de l'avis de conformité (N.O.C./N.D.S.)

En ce qui concerne les génériques, les délais sont passés de 8.3 mois en 1981 à 12.6 mois en 1984, soit en moyenne 8.9 mois sur 4 ans. Les délais nécessaires à l'obtention des avis de conformité pour les nouvelles entités chimiques ont diminué entre 1981 (28.6 mois) et 1984 (19.2 mois), pour une moyenne de 24.5 mois sur une période de 4 ans.

Dans ce dernier cas, on a également observé de grandes variations entre les divisions. Ainsi, les délais de révision des divisions «Drogues diverses» et «Endocrinologie et métabolisme» sont de 9.2 et 15.1 mois, respectivement en comparaison d'environ 3 ans pour les 3 autres divisions.

Pour les N.D.S. approuvés durant la période 1981 à 1984, nous avons également vérifié les données relatives aux I.N.D. correspondants, lesquels avaient généralement été soumis quelques mois ou années auparavant afin de pouvoir entreprendre des recherches au Canada.

Ces données additionnelles nous ont permis d'étudier d'autres paramètres, à savoir:

- délais d'autorisation des I.N.D. correspondant aux N.D.S. approuvés durant la période 1981-1984.
- délais totaux d'autorisation;
- taux d'acceptabilité des soumissions I.N.D.
- durée de la recherche clinique au Canada;
- durée totale de la recherche.

3.2.3 Délais d'autorisation des I.N.D. correspondant aux N.D.S. approuvés durant la période 1981-1984

La durée requise pour l'obtention d'un N.O.C./I.N.D. des produits commercialisés entre 1981 et 1984 a été de 4.7 et 6.0 mois pour les nouvelles entités chimiques ou les reproductions génériques, respectivement. Vu le temps de développement requis entre l'obtention d'un avis de conformité pour un I.N.D. (N.O.C./I.N.D.) et la date de soumission d'une drogue nouvelle (N.O.C./N.D.S.), nous pouvons donc estimer que ces délais pour les I.N.D. correspondant aux nouvelles entités chimiques ont été encourus durant les années 1978 à 1981 et qu'en conséquence ils sont demeurés relativement constants entre la période 1978 et 1984.

3.2.4 Délais totaux d'autorisation (c-a-d. délai I.N.D.+ délai N.D.S.)

Pour les médicaments commercialisés entre 1981 et 1984, les délais totaux encourus pour les avis de conformité de l'I.N.D. et du N.D.S. ont été de 29.3 mois pour les nouvelles entités chimiques et 14.9 mois pour les reproductions génériques. Ces délais démontrent qu'en comparaison aux compagnies génériques, les compagnies innovatrices sont beaucoup plus freinées quant à l'accès au marché que les compagnies génériques, vu l'importance des dossiers présentés et des problèmes soulevés lors de la première présentation d'une nouvelle entité chimique.

3.2.5 Taux d'acceptabilité des soumissions I.N.D.

L'analyse des données relatives aux médicaments ayant reçu une autorisation de mise en marché entre 1981 et 1984 montre le taux d'acceptabilité des I.N.D. calculé tel que décrit à 3.1.3 a été de 77% pour les reproductions génériques et de 67% pour les nouvelles entités chimiques.

3.2.6 Durée de la recherche et du développement au Canada

La durée de la recherche et du développement clinique au Canada (Clinical R & D) a été établie comme étant la période entre la date d'obtention de l'avis de conformité I.N.D. et la date de soumission du dossier N.D.S. Nous reconnaissons que ces valeurs obtenues puissent être sujettes à critiques, car elles ne tiennent pas compte ni des délais entre l'obtention de N.O.C./I.N.D. et l'initiation de la recherche, ni du temps nécessaire à la préparation de la soumission N.D.S. une fois la recherche clinique terminée. Cependant, c'était la façon la plus pratique (bien qu'approximative) de pouvoir estimer ce temps de recherche canadienne.

Basée sur ces calculs la durée moyenne de recherche clinique au Canada des médicaments commercialisés entre 1981 et 1984 fut de 33.1 mois pour les compagnies innovatrices, comparativement à 8.9 mois pour les compagnies génériques.

Pour une estimation plus réaliste, on pourrait soustraire de ces valeurs un minimum de 4 mois pour tenir compte des "délais compagnie", étant entendu que ces délais compagnies peuvent varier non seulement en fonction de la compagnie elle-même, mais également du type (nouvelle entité chimique ou générique) et de la classe thérapeutique du médicament.

En ce qui concerne la durée totale de recherche et de développement au Canada (total R & D), celle-ci comprend les délais totaux décrits en a) et ceux de la recherche décrits en b). Elle peut également être calculée en soustrayant la date de la soumission I.N.D. de celle de l'obtention de l'avis de conformité N.D.S.

L'analyse des données démontre que la durée totale de recherche et de développement est de 71.7 mois pour une nouvelle entité chimique, comparativement à 29.5 mois pour une reproduction générique.

En guise de comparaison, la durée de Recherche et Développement clinique moyenne et totale a été respectivement de 69 mois et 8 ans aux États-Unis pour les médicaments d'origine américaine approuvés par la F.D.A. durant la période 1977 à 1979; pour les médicaments d'origine étrangère, le temps de Recherche et Développement clinique aux États-Unis a été de 104 mois (au lieu de 69) (voir référence 15).

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS) - NEW CHEMICAL ENTITIES - CLEARED JANUARY 1, 1981-JULY 31, 1984. CORRESPONDING MEAN CLEARANCE DELAY FOR PRECLINICAL STUDIES (IND) AND DURATION OF CLINICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

YEAR		ALL IND $\bar{X}$ ±SD	IND* $\bar{X}$ ±SD	NDS $\bar{X}$ ±SD	CLINICAL R & D $\bar{X}$ ±SD	TOTAL R & D $\bar{X}$ ±SD
GENERICS		0	0	0	0	0
INNOVATOR						
1981	CRA	19.3 (23.3) n = 3	6.0 (4.2) n = 2	47.7 (51.5) n = 3	34.7 (34.2) n = 3	101.7 (76.2) n = 3
	CNS	13.2 (20.1) n = 5	4.3 (1.7) n = 4	41.0 (24.2) n = 6	20.8 (28.6) n = 5	69.5 (42.3) n = 5
	MD	2 n = 1	2 n = 1	5 n = 1	27 n = 1	34 n = 1
	II	13.3 (4.0) n = 3	11.0 n = 2	30.0 (16.0) n = 3	34.7 (31.7) n = 3	78.0 (33.5) n = 3
	EM	3.3 (0.6) n = 3	3.3 (.6) n = 3	14.5 (6.5) n = 8	15.3 (20.5) n = 3	32.7 (21.5) n = 3
	TOTAL	11.73 (15.2) n = 15	5.3 (3.3) n = 12	28.6 (25.7) n = 21	25.7 (25.9) n = 15	67.9 (47.5) n = 15
1982	CRA	6.25 (4.7) n = 4	4.0 (1.7) n = 3	24.25 (28.0) n = 4	12.3 (13.6) n = 4	42.3 (36.7) n = 4
	CNS	1.5 (0.7) n = 2	1.5 (0.7) n = 2	34.5 (43.1) n = 2	89.0 (48.1) n = 2	125.0 (5.7) n = 2
	MD	25 n = 1	n = 0	11.0 (5.7) n = 2	5.9 n = 1	91.0 n = 1
	II	17.83 (20.1) n = 6	7.0 (3.0) n = 3	43.5 (49.9) n = 6	9.2 (18.1) n = 6	70.0 (49.0) n = 6
	EM	9.7 (6.1) n = 3	7.0 (5.7) n = 2	28.0 (20.8) n = 3	46.3 (20.5) n = 3	84.0 (8.9) n = 3
	TOTAL	10.6 (13.5) n = 16	4.7 (3.5) n = 10	31.9 (34.6) n = 17	29.8 (34.3) n = 16	74.6 (41.2) n = 16

TABLEAU 17

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS) - NEW CHEMICAL ENTITIES - CLEARED JANUARY 1, 1981-JULY 31, 1984. CORRESPONDING MEAN CLEARANCE DELAY FOR PRECLINICAL STUDIES (IND) AND DURATION OF CLINICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

Cont'd

		ALL IND $\bar{X}$ $\pm$SD	IND* $\bar{X}$ $\pm$SD	NDS $\bar{X}$ $\pm$SD	CLINICAL R & D $\bar{X}$ $\pm$SD	TOTAL R & D $\bar{X}$ $\pm$SD
1983	CRA	23.3 (25.3) n = 3	3.0 n = 1	33.7 (15.3) n = 3	27.0 (22.6) n = 3	79.0 (23.3) n = 3
	CNS	-	-	12.0 n = 1	-	-
	MD	13.25 (19.3) n = 4	3.6 (2.3) n = 3	8.8 (1.9) n = 4	35.5 (26.7) n = 4	57.5 (39.8) n = 4
	II	6.5 (2.1) n = 2	6.5 (2.1) n = 2	21.0 (3.6) n = 3	58.5 (51.6) n = 2	84.5 (45.9) n = 2
	EM	9.5 (12.6) n = 4	3.3 (3.2) n = 3	8.8 (7.0) n = 5	60.0 (72.0) n = 4	79.8 (85.5) n = 4
	TOTAL	13.2 (16.5) n = 13	4.1 (2.5) n = 9	15.9) (12.1) n = 16	44.6 (44.7) n = 13	73.5 (51.3) n = 13
1984	CRA	43.0 n = 1	- n = 0	19.0 n = 1	-2.0 n = 1	60.0 n = 1
	CNS	-	-	-	-	-
	MD	3.0 (1.4) n = 2	3.0 (1.4) n = 2	10.0 (1.0) n = 3	36.5 (23.3) n = 2	49.5 (26.2) n = 2
	II	23.2 (12.8) n = 5	9.0 n = 1	27.6 (16.6) n = 5	20.8 (20.9) n = 5	71.6 (30.1) n = 5
	EM	2.3 (1.2) n = 3	2.3 (1.2) n = 3	14.3 (6.7) n = 3	68.6 (60.1) n = 3	85.3 (54.3) n = 3
	TOTAL	15.6 (15.9) n = 11	3.7 (2.8) n = 6	19.2 (13.0) n = 12	34.6 (39.1) n = 11	70.3 (34.5) n = 1
Mean 1981-1984:		12.9 (14.9) n = 15.3	4.7 (3.0) n = 10.3	24.6 (24.6) n = 18.4	33.1 (35.8) n = 15.3	71.7 (43.2) n = 15.3

Notes: - mean values ($\bar{X} \pm$ SD) in months
- duration of research and development (R.& D.) calculated as time period between NOC for IND and filing of New Drug Submission

* IND submission cleared in 12 months or less.

TABLEAU 18

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS)

NEW CHEMICAL ENTITIES

January 1, 1981 - July 31, 1984

	NDS		CORRESPONDING IND		TOTAL DELAY**
	N*	Delay**	N*	Delay**	
Per division					
Cardio-renal and arthritis	3.1	32.7	1.6	4.5	37.2
Central nervous system	2.5	36.3	1.6	3.4	39.7
Endocrinology and metabolism	5.3	15.1	3.0	3.7	18.8
Miscellaneous drugs	2.8	9.2	1.6	3.1	12.3
Infection and immunology	4.7	32.4	2.5	8.1	40.5
Per bureau	18.4	24.6	10.3	4.7	29.3

* Mean per year for period 1981-1984

** Mean clearance delay in months (excluding, for IND's, those cleared in more than 12 months).

TABLEAU 19

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS) - GENERICS -
CLEARED JANUARY 1, 1981 - JULY 31, 1984
COMPARATIVE MEAN CLEARANCE DELAY FOR PRECLINICAL STUDIES (IND) AND MEAN DURATION OF RESEARCH AND DEVELOPMENT (R & D)

YEAR	All IND $\bar{X}$ $\pm$SD	IND * $\bar{X}$ $\pm$SD	NDS $\bar{X}$ $\pm$SD	CLINICAL R & D $\bar{X}$ $\pm$SD	TOTAL R & D $\bar{X}$ $\pm$SD
1981	9.67 (6.8) n = 7	6.2 (3.9) n = 5	8.3 (3.6) n = 9	11.6 (6.9) n = 7	30.3 (12.2) n = 7
1982	7.0 (5.3) n = 6	5.4 (3.9) n = 5	6.7 (3.4) n = 9	7.5 (4.9) n = 6	24.7 (8.9) n = 6
1983	5.0 (3.7) n = 7	5.0 (3.7) n = 7	6.8 (5.1) n = 12	10.1 (9.4) n = 7	23.9 (14.8) n = 7
1984 (7 months)	13.3 (5.0) n = 6	9.0 (1.7) n = 3	12.6 (8.9) n = 9	9.5 (5.1) n = 6	40.0 (13.1) n = 6
Mean 1981-1984	8.6 (5.9) n = 7.3	6.0 (3.6) n = 5.6	8.9 (6.0) n = 10.9	13.2 (6.7) n = 7.3	29.5 (13.4) n = 7.3

Note: - mean values ($\bar{X} \pm SD$) in months
\# - duration of research and development calculated as time period between NOC for IND and filing of New Drug Submission

* IND cleared in 12 months or less.

TABLEAU 20

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS)

January 1, 1981 - July 31, 1984

YEAR	NEW CHEMICAL ENTITIES		GENERICS	
	N	Delay*	N	Delay*
1981	21	28.6 (25.7)	9	8.3 (3.6)
1982	17	31.9 (34.6)	9	6.7 (3.4)
1983	16	15.9 (12.1)	12	6.8 (5.1)
1984 (7 months)	12	19.2 (13)	9	12.6 (8.9)
Mean 1981-1984:	18.4	24.6 (24.6)	10.9	8.9 (6.0)

* Mean clearance delay ($\pm$ SD) in months.

TABLEAU 21

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.)
FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (IND) OF NEW DRUG SUBMISSIONS CLEARED JANUARY 1, 1981 - JULY 31, 1984

YEAR	NEW CHEMICAL ENTITIES		GENERICS	
	N	Delay*	N	Delay*
1981	12	5.3 (3.3)	5	6.2 (3.9)
1982	10	4.7 (3.5)	5	5.4 (3.9)
1983	9	4.1 (2.5)	7	5.0 (3.7)
1984 (7 months)	6	3.7 (2.8)	3	9.0 (1.7)
Mean 1981-1984:	10.3	4.7 (3.0)	5.6	6.0 (3.6)

* Mean clearance delay ($\pm$ SD) in months, excluding IND's cleared in more than 12 months.

TABLEAU 22

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.)
FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (IND) OF NEW DRUG SUBMISSIONS CLEARED JANUARY 1, 1981 - JULY 31, 1984

COMPARISON BETWEEN ALL IND AND IND* CLEARED IN 12 MONTHS OR LESS FOR NEW CHEMICAL ENTITIES AND GENERICS

YEAR	NEW CHEMICAL ENTITIES				GENERICS			
	ALL IND		IND*		ALL IND		IND*	
	N	Delay*	N	Delay*	N	Delay*	N	Delay*
1981	15	11.7	12	5.3	7	9.7	5	6.2
1982	16	10.6	10	4.7	6	7.0	5	5.4
1983	13	13.2	9	4.1	7	5.0	7	5.0
1984 (7 months)	11	15.6	6	3.7	6	13.3	3	9.0
Mean 1981-1984:	15.3	12.9	10.3	4.7	7.3	8.6	5.6	6.0

* Mean delay in months.

TABLEAU 23

MEAN DURATION OF RESEARCH AND DEVELOPMENT IN CANADA

January 1, 1981 - July 31, 1984

YEAR	NEW CHEMICAL ENTITIES			GENERICS		
	N	RESEARCH AND DEVELOPMENT* Clinical	Total	N	RESEARCH AND DEVELOPMENT* Clinical	Total
1981	15	25.7 (25.9)	67.9 (47.5)	7	11.6 (6.9)	30.3 (12.2)
1982	16	29.8 (34.3)	74.6 (41.2)	6	7.5 (4.9)	24.7 (8.9)
1983	13	44.6 (44.7)	73.5 (51.3)	7	10.1 (9.4)	23.9 (14.8)
1984 (7 months)	11	34.6 (39.1)	70.3 (34.5)	6	9.5 (5.1)	40.0 (13.1)
Mean 1981-1984:	15.3	33.1 (35.8)	71.7 (43.2)	7.3	13.2 (6.7)	29.5 (13.4)

Note: Mean duration of clinical research and development in Canada was calculated as time period between N.O.C. for IND and filing of New Drug Submission.

* Mean duration ($\pm$SD) in months.

TABLEAU 24

COMPARISON BETWEEN NEW CHEMICAL ENTITIES AND GENERICS WHICH RECEIVED A NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS) BETWEEN JANUARY 1, 1981 AND JULY 31, 1984.

YEAR	NEW CHEMICAL ENTITIES				GENERICS			
			RESEARCH & DEVELOPMENT				RESEARCH & DEVELOPMENT	
	IND*	NDS	CLINICAL	TOTAL	IND*	NDS	CLINICAL	TOTAL
1981	5.3	28.6	25.7	6.9	6.2	8.3	11.6	30.3
1982	4.7	31.9	29.8	74.6	5.4	6.7	7.5	24.7
1983	4.1	15.9	44.6	73.5	5.0	6.8	10.1	23.9
1984 (7 months)	3.7	19.2	34.6	70.3	9.0	12.6	9.5	40.0
Mean 1981-1984:	4.7	24.6	33.1	71.7	6.0	8.9	13.2	29.5

Note: Mean values in months

* IND submissions cleared in 12 months or less.

NOUVELLES DROGUES PRÉCLINIQUES (IND)

ET

SOUMISSIONS NOUVELLES DROGUES

1956 - 1984 (7 mois)

Innovateur vs 1er générique

3.3 SOUMISSIONS I.N.D. + N.D.S., 1956-1984

Pour la période 1956 à 1984, nous avons compilé dans les tableaux 25 à 27 et illustré dans la figure 1 les informations pertinentes aux médicaments commercialisés par les compagnies innovatrices et leur première reproduction générique mise en marché par les compagnies de produits génériques. (Voir les données brutes en référence 9).

Tel que mentionné, nous n'avons tenu compte que des premières reproductions génériques, et non des reproductions génériques subséquentes. Celles-ci sont parfois très nombreuses: 13 pour le diazépam 5 mg, 10 pour l'hydrochlorothiazide 50 mg, 5 pour le furosémide 20 mg ou la cimétidine 400 mg (Liste des médicaments du Québec, Édition Juillet 1984). Qu'il nous suffise de mentionner que certaines compagnies génériques enregistrant la première ou l'une des premières reproductions génériques vendent parfois leur dossier d'enregistrement à d'autres compagnies génériques, et leur fabriquent même le produit fini pour fins de distribution.

3.3.1 Nombre de reproductions génériques

Nous avons analysé 31 nouvelles entités chimiques pour lesquelles des reproductions génériques ont été commercialisées ou des soumissions I.N.D. ou N.D.S. ont été présentées à la DGPS (Voir liste en référence 9).

Dans un cas, une soumission d'I.N.D./génériques a été présentée à la DGPS, mais un avis de conformité n'a pas encore été délivré; dans quatre cas, des soumissions N.D.S./génériques ont été déposées auprès de la DGPS, mais sont encore en cours d'évaluation.

Il est intéressant de noter que pour 13 reproductions génériques, des soumissions I.N.D. ou N.D.S. ont été présentées après l'obtention d'un octroi obligatoire de licence, mais que dans 13 autres cas, des soumissions ont été déposées AVANT l'obtention obligatoire d'une licence. Certains ont exprimé des doutes quant à la légalité pour une compagnie générique d'utiliser un brevet avant de s'être vu octroyer une licence.

3.3.2 Délai d'obtention de l'avis de conformité (N.O.C.)

L'analyse comparative des délais d'obtention d'un avis de conformité pour un I.N.D. (N.O.C./I.N.D.) ou un N.D.S. (N.O.C./N.D.S.) démontre que les délais ont été comparables pour les compagnies innovatrices et les compagnies génériques. En conséquence, les délais totaux d'enregistrement ont été similaires: 20.3 mois pour les nouvelles entités chimiques et 16.2 mois pour les reproductions génériques.

Nous nous devons cependant de souligner que les soumissions I.N.D. et N.D.S. des compagnies innovatrices ont été présentées à la DGPS plusieurs années avant celles des reproductions génériques, à une époque où les normes et délais d'enregistrement étaient moins restrictifs. De façon générale, on peut estimer que les soumissions I.N.D. pour les nouvelles entités chimiques sont survenues en moyenne 128 mois avant celles des compagnies génériques, ce temps correspondant à la durée d'exclusivité du marché par les compagnies innovatrices.

3.3.3 Durée de la recherche et du développement au Canada

La durée de recherche et développement clinique (clinical R & D) et totale (Total R & D) a été de 19.2 et 39.5 mois, respectivement, pour les nouvelles entités chimiques (69 mois et 8 ans aux États-Unis, respectivement, pour les médicaments approuvés entre 1977 et 1979). En guise de comparaison, elle fut de 7.5 et 23.7 mois respectivement pour les reproductions génériques.

3.3.4 Durée d'exclusivité

Le tableau 25 montre que la durée d'exclusivité du brevet par l'innovateur, calculée à partir du moment d'utilisation du brevet (soumission I.N.D. ou N.D.S.) ou de celui de la mise en marché d'une reproduction générique, fut de 103 et 128 mois, respectivement.

Ces durées sont artificiellement augmentées par le fait que plusieurs compagnies de reproductions génériques n'ont pas formulé de demandes d'octroi obligatoire de licence avant le changement à la Loi des brevets en 1969, à cause des problèmes et coûts de synthèse de la matière première au Canada. Après 1969, le premier problème, soit celui du coût de la matière première a été solutionné, tandis que les exigences de la DGPS sont demeurées relativement élevées, puis se sont mises à décroître au cours des dernières années.

La durée d'exclusivité ne dépend plus de l'innovateur, mais bien de la compagnie générique qui décide presque du moment choisi pour commercialiser un produit, compte tenu des délais d'octroi de licence obligatoire et d'avis d'autorisation.

L'analyse de régression des durées d'exclusivité de marché calculées pour les nouvelles entités chimiques et leurs reproductions génériques que nous avons étudiées montre que cette durée d'exclusivité a diminué de façon considérable en fonction du temps. La droite de régression nous permettait de prévoir sur une base théorique que la commercialisation d'une nouvelle entité chimique par la compagnie innovatrice et une compagnie générique pourrait être possible vers 1988 (figure 1).

Or, des informations récentes nous démontrent que la théorie pourrait devenir réalité suite aux demandes d'octroi de licence obligatoire formulées par TORCAN Chemicals Ltd, Aurora, Ontario (tableau 27) pour plusieurs nouvelles entités chimiques non encore commercialisées au Canada, mais pour lesquelles
- des soumissions N.D.S. ont été présentées
- des soumissions I.N.D. ont été déposées
- des soumissions I.N.D. pourraient être déposées.

L'octroi obligatoire de licences pour des produits récemment commercialisés ont évidemment un impact négatif considérable pour une compagnie innovatrice. Mais, une commercialisation presque simultanée, voire la seule possibilité d'une commercialisation presque simultanée d'une reproduction générique aurait un impact encore plus négatif sous plusieurs aspects

a) - annulation ou limitation de la recherche clinique au Canada, diminuant ainsi
  . les investissements de recherche,
  . la possibilité pour des patients canadiens de bénéficier de thérapeutiques d'avant-garde avant sa commercialisation
  . la participation des cliniciens canadiens à la recherche clinique mondiale d'avant-garde.

b) - absence de soumission N.D.S. par la compagnie innovatrice
  . pour bloquer l'enregistrement d'une reproduction générique. Sans soumission N.D.S. initiale (par une compagnie innovatrice) avec toute l'information publiée ou non qu'elle contient, incluant les données brutes, la DGPS n'aurait pas la connaissance suffisante du médicament pour donner un avis de conformité à un N.D.S. abrégé pour une reproduction générique.

- pour protéger certains marchés extérieurs, puisque l'avis de conformité canadien permet d'obtenir presqu'automatiquement un avis de conformité dans d'autres pays d'Afrique et d'Amérique du Sud qui ont en haute estime la DGPS et entérinent ses décisions sur la seule base de la présentation d'une copie dudit avis de conformité.

- ce qui pénaliserait le patient canadien en ne lui donnant pas accès à des médicaments nouveaux plus utiles, parce que plus sélectifs et plus spécifiques.

3.3.5 Influence et apport sur la Recherche au Canada

Nous avons compilé, dans le tableau 26, l'apport supplémentaire de recherche canadienne pour 9 reproductions génériques commercialisées entre 1979 et 1984.

Compte tenu des exigences gouvernementales au moment où les soumissions de reproductions génériques ont été présentées, l'investissement direct moyen en recherches précliniques (toxicité), cliniques de phase I (biodispo- etcbothéﬂ rq' la uﬁf e III (essais cliniques) a été de +49W555M ujar générique; ce chiffre serait d'environ $25,000. aujourd'hui, compte tenu du fait que les exigences de la DGPS concernant la toxicité et les essais cliniques de phase III ont été supprimées.

TABLEAU 25 COMPARISONS BETWEEN INNOVATOR'S PRODUCT AND FIRST GENERIC

PERIOD 1956 - 1984

	NEW CHEMICAL ENTITY	GENERICS
Number of drugs	31	31
Delay for N.O.C. (months)		
. IND[a]	6.6 (3.6)	5.0 (3.1)
. NDS	13.7 (10.0)	11.2 (8.1)
. Total IND + NDS	20.3	16.2
Duration of Research & Development (months)		
. Clinical Research & Development [b]	19.2 (12.5)	7.5 (6.1)
. Total Research & Development [c]	39.5	23.7
Duration of exclusivity (months)		
. Patent [d]	111 (59.0)	-
. Market [e]	153 (52.0)	-
Number of IND submissions		
. prior to issuance of licence	-	13
. after issuance of licence	-	13

(a) IND cleared in 12 months or less

(b) Calculated as time period between NOC for IND and filing of NDS

(c) Calculated as time period between IND submission and NOC for NDS

(d) Calculated as time period between innovator's date of marketing and filing of IND by generic company

(e) Calculated as time period between date of marketing by innovator and generic company.

TABLEAU 26

CONTRIBUTION TO CANADIAN RESEARCH BY THE GENERIC COMPANIES FOR 9 DRUGS APPROVED 1979-1984.

INNOVATOR		GENERICS			
Product (Company)	Date NOC	Product (Company)	Date NOC	Added Canadian Research	Cost Estimates
Lopresor (Geigy)	1977	Apo-metoprolol (Apotex)	1984	Acute toxicity Bioavailability	5,000 25,000
Dalmane (Hoffmann La Roche)	1970	Novofluram (Novopharm)	1980	Acute toxicity Bioavailability	5,000 25,000
Tagamet (SKF)	1977	Peptol (Horner)	1981	Bioavailability Clinical Study (60 patients)	25,000 60,000*a
Serax (Wyeth)	1965	Ox-Pam (ICN)	1979	Bioavailability	25,000
		Apoxepam (Apotex)	1979		
Naprosyn (Syntex)	1974	Novonaprox (Novopharm)	1982	Bioavailability	25,000
Bactrim Roche (Hoffmann La Roche)	1973	Apo-Sulfatrim (Apotex)	1979	Bioavailability	25,000
Motrin (Upjohn)	1972	Apo-Profen (Apotex)	1983	Bioavailability (2 studies)	50,000
Inderal (Ayerst)	1969	Apo-pranolol (Apotex)	1980	Acute toxicity Bioavailability Clinical Studies(25 patients)	5,000 25,000 10,000*
Indocid (MSD)	1969	Novomethacin (Novopharm)	1980	Bioavailability Clinical Studies(25 patients)	25,000 10,000*

Notes on studies:

Toxicity : ($2,500/species, BioResearch 1984) not required any more.

* Clinical : not required any more.

Bioavailability: generally only study required (Approx. $25,000 in man, BioResearch 1984).

(a) 2 additional studies were performed by Horner at costs of approx. $100,000; These studies, although not required by HPB, can be considered as a contribution to research, in optimizing dosage regimen.

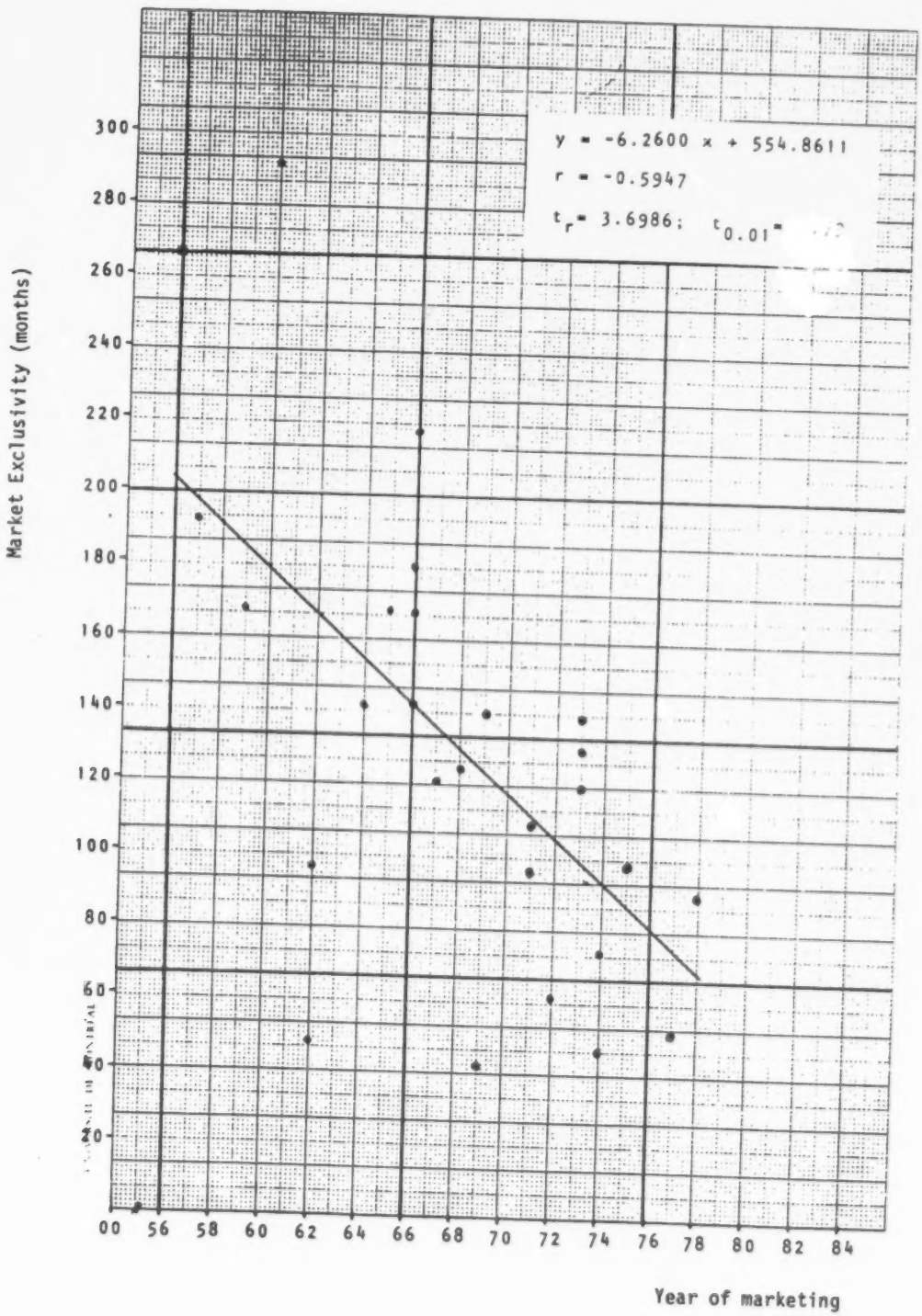
TABLEAU 27

DONNÉES COMPARATIVES: INNOVATEUR VS PREMIER GÉNÉRIQUE

Substance	Compagnie	Soumission IND	Clearance IND - NOC	Soumission NDS	Clearance NDS - NOC	Date application licence
Flecainide	Riker	09-09-80	09-10-84	20-12-83	In review	
	Torcan					19-09-84
Nicardipine	Syntex	10-09-82	15-06-84			
	Torcan					19-09-84
Milrinone	Sterling	05-12-83	17-08-84			
	Torcan					19-09-84
Ambroxol	Boehringer	13-12-77	05-04-78			
	Torcan					19-09-84
Carteolol	Abbott					
	Torcan					19-09-84
Malotilate	Nihon					
	Torcan					19-09-84

FIGURE - I

CORRELATION BETWEEN DURATION OF MARKET EXCLUSIVITY BEFORE FIRST GENERIC AND YEAR OF MARKETING BY THE INNOVATOR. PERIOD 1956-1984.



ACIM

RAPPORT DISC

1979 - 1980 - 1983 - 1984

3.4 RAPPORT DU COMITÉ SUR L'INVESTIGATION ET LA SOUMISSION DE MÉDICAMENTS (D.I.S.C.)

Un comité sur les soumissions et l'investigation des drogues (Drug Investigation and Submission Committee: D.I.S.C.) fut créé par le bureau des directeurs de l'ACIM (PMAC) en février 1977, avec les objectifs

- d'aider à sensibiliser l'industrie et le gouvernement aux problèmes de développement des médicaments au Canada, particulièrement du point de vue des délais de révision et d'évaluation des soumissions, et
- de proposer, le cas échéant, des mesures correctives à l'industrie pharmaceutique et aux autorités sanitaires.

Un programme d'action pour la période de décembre 1978 à juin 1979 a été proposé au bureau des directeurs de la PMAC (ref. 4) et un rapport fut présenté le 14 mai 1984 par le président de ce Comité, le Dr H.G. Giese (ref. 3).

Le rapport du Dr. Giese s'avère d'autant plus intéressant qu'il y précisait une série de problèmes dont la majorité est demeurée littéralement inchangée depuis.

Ce comité a continué à fonctionner depuis, en recueillant annuellement auprès de compagnies membres de la PMAC des informations concernant les délais d'autorisation (N.O.C.) accordés par le Bureau des Médicaments d'Ordonnance (B.H.P.D.):

a) - pour la mise en marché pour un produit nouveau (N.D.S.);

b) - pour un supplément (nouvelle formulation, nouvelle indication, changement à la monographie, etc.) à un produit nouveau (N.D.S./supplément);

c) - pour initier des études cliniques au Canada avec une drogue nouvelle (I.N.D. initial ou I.N.D. - New Entities);

d) - pour poursuivre celles déjà décrites en c) par des recherches additionnelles pour lesquelles des protocoles doivent être soumis (I.N.D. - protocols).

Les statistiques sont recueillies annuellement (période de juin à juillet) depuis 1979 non seulement pour l'ensemble du Bureau, mais aussi pour chacune des divisions. Des données ont également été obtenues concernant le nombre de soumissions N.D.S., S/N.D.S. et I.N.D. soumises, approuvées, retirées ou accumulées (backlog).

Les résultats obtenus sont présentés annuellement à la DGPS lors d'une rencontre du HPB-PMAC Liaison Committee. Bien que recueillies par la PMAC, la DGPS considère que, de façon générale, ces informations sont relativement exactes et constituent un reflet fidèle de la réalité.

On trouvera ci-après copie du dernier rapport D.I.S.C. présenté à la DGPS en octobre 1984, lequel résume l'évolution au cours des 5 dernières années.

Les résultats obtenus lors de l'enquête D.I.S.C. réalisée exclusivement auprès de l'ACIM (PMAC) sont sensiblement similaires aux nôtres pour les paramètres que nous avons étudiés (voir tableau 38A).

Les différences observées peuvent s'expliquer par le fait que l'ACIM procède par enquête auprès de ses membres dont la proportion de réponses peut être variable, que la période couverte est de juin à juillet, alors que nous avons eu accès aux données mêmes de la DGPS, et que nous avons couvert des périodes du 1er janvier au 31 décembre. La similitude des résultats confère donc une grande crédibilité aux autres paramètres mesurés par le Comité. En effet, outre le nombre de soumissions I.N.D. et N.D.S. et les délais d'autorisation, le rapport D.I.S.C. contient beaucoup d'autres informations additionnelles que nous pourrions résumer ainsi:

3.4.1 Délais

Les délais d'obtention d'un avis de conformité ont généralement augmenté, et ce de façon considérable depuis l'année 1978-1979 pour tous les types de soumissions, telles les soumissions:

- I.N.D.: 86 jours en 79-80; 116 jours en 81-82; 282 jours en 83-84;
- N.D.S.: 344 jours en 79-80; 384 jours en 81-82; 569 jours en 83-84;
- N.D.S./S: 178 jours en 79-80; 223 jours en 81-82; 301 jours en 83-84,

à l'exception des soumissions;

- I.N.D.-Protocole: 182 jours en 79-80; 191 jours en 81-82; 144 jours en 83-84.

Il est cependant intéressant de noter qu'au Canada, près de 5 mois sont nécessaires pour obtenir un avis de conformité pour un I.N.D.-protocole (c.à.d. pour un protocole d'étude seulement, lequel est soumis pour approbation une fois que l'étude initiale proposée dans l'I.N.D. original est complète), comparativement à un mois en Angleterre et à une simple notification aux États-Unis, en France et en Allemagne.

3.4.2 Nombre

Le nombre de soumissions IND New Entities est relativement constant, bien qu'une baisse semble s'être amorcée depuis l'année 1981-1982.

En ce qui concerne le nombre de protocoles (I.N.D.-protocoles), on a observé une augmentation considérable depuis 1981-1982, laquelle peut s'expliquer en partie pour les raisons suivantes

- les protocoles d'études cliniques doivent être maintenant tous approuvés préalablement au démarrage de l'étude clinique;
- certaines divisions demandent que plusieurs I.N.D.-protocoles soient soumis pour la même étude réalisée dans divers centres, ce qui augmente artificiellement le nombre d'I.N.D.-protocoles et ... la productivité. En effet, autoriser un protocole dans 12 centres comporte la même somme de travail qu'autoriser 12 protocoles identiques dans les 12 mêmes centres. Cependant, cette pratique n'est pas appliquée dans toutes les Divisions.

3.4.3 Variations inter-divisions

Des variations inter-divisions très considérables sont observées (tableau 34) quelles que soient les catégories de soumissions. Ainsi, alors qu'un avis de conformité est émis pour un I.N.D.-protocole dans des délais de 163 à 180 jours pour 3 divisions, ils sont de 287 et 343 jours dans la division «drogues diverses» et «Infection et immunologie» respectivement. Dans ce dernier cas, une compagnie innovatrice doit attendre un an avant de pouvoir réaliser une étude.

Dans le cas de protocole + fabrication (Protocol + MFG), on observe des variations de 100% entre 3 divisions (163 à 180 jours en moyenne) et la division «Infection et immunologie». Dans ce dernier cas, une part très importante de l'accroissement du délai est certainement reliée à la division d'Évaluation Pharmaceutique II, responsable de la révision de ces dossiers. Selon le chef de division, des dossiers galéniques peuvent rester en tablettes jusqu'à 18 mois avant qu'ils ne soient révisés (2 semaines de travail au maximum).

3.4.4 Influence sur la recherche

Les délais et les variations inter-divisions mettent encore plus en évidence l'impact potentiel négatif des procédures actuelles de la DGPS sur la recherche. Ainsi, pour un médicament nouveau pour lequel on soumettrait la soumission I.N.D. initiale suivie d'un protocole, puis d'un protocole avec fabrication et, finalement la soumission N.D.S. correspondant, les délais d'autorisation requis de la DGPs depuis la première soumission I.N.D. jusqu'à l'avis de conformité pour mise en marché pourraient, pour une compagnie innovatrice, être de

- 4.5 ans pour la division Infection et immunologie
- 3.4 ans pour la division Cardio-rénale et arthrite
- 2.9 ans pour la division Endocrinologie et métabolisme
- 2.3 ans pour la division Drogues diverses
- 1.9 an pour la division Système nerveux central.

Ces délais extrêmement longs ne tiennent pas compte d'un programme de développement complet de recherche clinique qui impliquerait non seulement les soumissions IND et NDS, mais encore plusieurs (et non 1) protocoles, voire plusieurs (et non 1) protocoles avec fabrication(1).

3.4.5 Accumulation (backlog)

Les tableaux 36 à 38 montrent l'accumulation du nombre de soumissions non évaluées par le Bureau B.H.P.D. depuis la période entre 79-80 et 83-84. Cette accumulation de dossiers «en attente» s'observe pour tous les types de soumissions.

Soumission	79-80	81-82	83-84
IND	37	180	136
NDS	37	78	135
NDS Suppl.	82	146	219

Les valeurs obtenues par l'ACIM (PMAC) correspondent à celles de la DGPS elle-même (voir ref. 2, p. 17) et leur sont même légèrement inférieures dans le cas des I.N.D. et des N.D.S.

(1) **Note:** Pour un développement complet (pouvant comporter quelques douzaines d'études), les délais moyens d'autorisation furent de 26 mois pour les médicaments approuvés entre 1977 et 1979 (ref. 15).

Cette accumulation de dossiers ne se produit pas seulement dans le bureau B.H.P.D. qui relève du Directorat des drogues, mais aussi dans d'autres bureaux dont celui des Appareils Médicaux (Medical Devices) qui relève d'un autre directorat. La lecture du document que nous a présenté l'Association Canadienne des Fabricants d'Équipement Médical (CAMMD) est très révélatrice du degré d'acuité et de l'étendue de problèmes similaires à travers la Direction Générale de la Protection de la Santé, dont relèvent ces deux directorats. Ainsi, pour les seuls appareils médicaux correspondant à la Section V des règlements (lentilles de contact, tampons hygiéniques et appareils pour implantation dans l'organisme), plus de 200 dossiers sont en attente d'être évalués. Les délais encourus privent le patient canadien de thérapeutiques efficaces, découragent la recherche clinique et mettent parfois en danger la santé financière d'entreprises spécialisées dans ce type d'équipement médical.

TABLEAU 28

D.I.S.C.* 1979-1984 - BUREAU OF DRUGS

TYPE/YEAR	NUMBER OF SUBMISSIONS	DAYS FOR FIRST REPLY	TOTAL DAYS USED BY BUREAU	TOTAL DAYS USED BY COMPANY	TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE
NDS					
79-80	15	207	292	52	344
80-81	23	178	258	82	340
81-82	27	204	293	91	384
82-83	16	239	344	94	438
83-84	29	342	440	129	569
S/NDS					
79-80	78	124	158	20	178
80-81	72	127	164	24	188
81-82	87	182	207	16	223
82-83	98	128	161	71	232
83-84	128	161	200	109	309
IND - NEW ENTITIES					
79-80	32	54	60	26	86
80-81	40	87	100	110	210
81-82	64	77	83	33	116
82-83	41	130	141	95	236
83-84	36	149	163	119	282
IND - PROTOCOLS					
79-80	42	98	126	56	182
80-81	47	100	113	49	162
81-82	53	99	114	77	191
82-83	158	62	70	65	135
83-84	234	68	74	70	144

*Statistics for submissions which obtained Notice of Compliance during 12-month period (June - July).

September, 1984

TABLEAU 29

D.I.S.C.* 1979-1984 - ENDOCRINOLOGY-METABOLISM DIVISION

TYPE/YEAR	NUMBER OF SUBMISSIONS	DAYS FOR FIRST REPLY	TOTAL DAYS USED BY BUREAU	TOTAL DAYS USED BY COMPANY	TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE
NDS					
79-80	1	132	132	0	132
80-81	4	126	189	56	245
81-82	6	113	228	42	270
82-83	7	194	266	68	334
83-84	10	186	325	147	472
S/NDS					
79-80	14	71	90	36	126
80-81	16	106	131	19	150
81-82	26	118	137	12	149
82-83	30	101	131	91	222
83-84	45	102	161	125	286
IND - NEW ENTITIES					
79-80	2	35	35	0	35
80-81	7	42	42	0	42
81-82	15	51	57	32	89
82-83	15	78	84	35	118
83-84	8	82	92	228	320
IND - PROTOCOLS					
79-80	5	55	61	10	71
80-81	7	114	123	117	240
81-82	9	78	92	39	131
82-83	36	61	66	65	131
83-84	42	57	61	58	119

*Statistics for submissions which obtained Notice of Compliance during 12-month period (June - July).

September, 1984

TABLEAU 30

D.I.S.C.* 1979-1984 - INFECTION-IMMUNOLOGY DIVISION

TYPE/YEAR	NUMBER OF SUBMISSIONS	DAYS FOR FIRST REPLY	TOTAL DAYS USED BY BUREAU	TOTAL DAYS USED BY COMPANY	TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE
NDS					
79-80	2	217	235	8	243
80-81	4	247	272	12	284
81-82	6	343	374	23	397
82-83	2	535	574	133	707
83-84	9	577	657	129	786
S/NDS					
79-80	26	123	148	8	156
80-81	19	140	172	27	199
81-82	25	236	275	29	304
82-83	18	152	163	84	252
83-84	22	206	223	144	367
IND - NEW ENTITIES					
79-80	2	44	44	0	44
80-81	9	119	121	294	415
81-82	8	137	156	23	179
82-83	7	300	300	0	300
83-84	7	259	264	64	331
IND - PROTOCOLS					
79-80	11	31	184	23	207
80-81	7	206	230	15	245
81-82	9	150	168	82	250
82-83	19	59	74	47	121
83-84	44	65	67	157	225

*Statistics for submissions which obtained Notice of Compliance during 12-month period (June - July).

September, 1984

TABLEAU 31

D.I.S.C.* 1979-1984 - CARDIO-RENAL DIVISION

TYPE/YEAR	NUMBER OF SUBMISSIONS	DAYS FOR FIRST REPLY	TOTAL DAYS USED BY BUREAU	TOTAL DAYS USED BY COMPANY	TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE
NDS					
79-80	6	227	343	40	383
80-81	10	185	306	116	422
81-82	4	228	362	116	448
82-83	2	286	553	162	715
83-84	5	337	470	95	565
S/NDS					
79-80	23	154	202	28	230
80-81	16	134	175	17	192
81-82	12	188	213	13	226
82-83	20	162	204	44	248
83-84	20	207	243	67	310
IND - NEW ENTITIES					
79-80	14	56	67	30	97
80-81	15	84	105	77	182
81-82	26	69	75	41	116
82-83	6	138	152	57	207
83-84	9	149	138	119	307
IND - PROTOCOLS					
79-80	13	63	89	94	183
80-81	14	83	109	89	198
81-82	13	121	130	79	209
82-83	36	76	77	0	77
83-84	51	90	102	80	182

*Statistics for submissions which obtained Notice of Compliance during 12-month period (June - July).

September, 1984

TABLEAU 32

D.I.S.C.* 1979-1984 - CENTRAL NERVOUS SYSTEM DIVISION

TYPE/YEAR	NUMBER OF SUBMISSIONS	DAYS FOR FIRST REPLY	TOTAL DAYS USED BY BUREAU	TOTAL DAYS USED BY COMPANY	TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE
NDS					
79-80	2	186	273	47	320
80-81	2	328	423	52	475
81-82	0	0	0	0	0
82-83	1	138	446	269	715
83-84	3	218	241	105	346
S/NDS					
79-80	10	122	157	7	164
80-81	14	139	206	45	251
81-82	10	217	240	14	270
82-83	10	124	140	176	316
83-84	17	166	186	41	227
IND - NEW ENTITIES					
79-80	3	35	35	0	35
80-81	4	95	114	171	231
81-82	11	63	64	5	69
82-83	8	77	91	145	236
83-84	6	90	97	36	133
IND - PROTOCOLS					
79-80	8	121	147	114	261
80-81	16	57	65	28	93
81-82	18	59	72	124	196
82-83	54	49	58	108	166
83-84	61	54	55	7	62

*Statistics for submissions which obtained Notice of Compliance during 12-month period (June - July).

September, 1984

TABLEAU 33

D.I.S.C.* 1979-1984 - MISCELLANEOUS DRUG DIVISION

TYPE/YEAR	NUMBER OF SUBMISSIONS	DAYS FOR FIRST REPLY	TOTAL DAYS USED BY BUREAU	TOTAL DAYS USED BY COMPANY	TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE
NDS					
79-80	3	178	292	74	366
80-81	3	93	144	151	295
81-82	6	138	233	192	425
82-83	4	171	236	29	258
83-84	2	265	265	0	265
S/NDS					
79-80	11	135	176	11	187
80-81	7	122	131	4	135
81-82	15	174	191	7	198
82-83	20	116	171	26	196
83-84	24	187	225	132	357
IND - NEW ENTITIES					
79-80	11	62	65	3	68
80-81	5	955	116	23	139
81-82	4	145	145	0	145
82-83	5	124	151	72	223
83-84	6	166	166	0	166
IND - PROTOCOLS					
79-80	5	123	131	8	139
80-81	3	91	98	16	114
81-82	4	148	175	21	196
82-83	13	78	91	22	113
83-84	30	78	88	36	124

*Statistics for submissions which obtained Notice of Compliance during 12-month period (June - July).

September, 1984

TABLEAU 34

D.I.S.C. 1982 - 1984

(NUMBER OF SUBMISSIONS) AND

MEAN TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE FOR THE FIVE DIVISIONS OF THE BUREAU OF DRUGS

	YEAR	ENDO/ METAB.	INF. IMM.	CARDIO RENAL	CNS	MISCELLANEOUS
NDS	82-83	(7) 334	(2) 707	(2) 715	(1) 715	(4) 258
	83-84	(10) 472	(9) 786	(5) 565	(3) 346	(2) 265
INDS						
NEW ENTITY	82-83	(15) 118	(7) 300	(6) 207	(8) 236	(5) 223
	83-84	(8) 320	(7) 331	(9) 307	(6) 133	(6) 166
PROTOCOL ONLY	82-83	(29) 111	(13) 122	(25) 67	(48) 188	(10) 84
	83-84	(36) 112	(40) 167	(49) 187	(58) 56	(28) 124
PROTOCOL & MFG.	82-83	(7) 214	(6) 74	(11) 99	(6) 73	(3) 181
	83-84	(6) 163	(4) 343	(8) 180	(3) 167	(2) 287

September, 1984

TABLEAU 35

D.I.S.C. 1982 - 1984

(NUMBER OF SUBMISSIONS) AND

MEAN TOTAL DAYS FOR NOTICE OF COMPLIANCE FOR THE FIVE DIVISIONS OF THE BUREAU OF DRUGS

S/NDS's	YEAR	ENDO/ METAB.	INF. IMM.	CARDIO RENAL	CNS	MISCELLANEOUS
NEW INDICATION	82-83	(4) 350	(1) 250	0 0	(1) 179	(4) 416
	83-84	(9) 435	(4) 277	(2) 633	(1) 304	(4) 442
NEW DOSAGE RECOMM.	82-83	0 0	(2) 403	(1) 523	0 0	(2) 157
	83-84	(6) 567	(4) 303	(2) 272	(1) 324	(1) 126
NEW STRENGTH	82-83	(3) 267	(2) 444	(4) 358	(1) 280	(5) 115
	83-84	(6) 313	(5) 248	(5) 267	(2) 348	(12) 380
CHANGE P.M./BIBL.	82-83	(5) 69	(1) 49	0 0	0 0	0 0
	83-84	(13) 261	(3) 184	(1) 672	(2) 187	(2) 217
CHANGE Q.C./MFG.	82-83	(11) 205	(7) 147	(9) 182	(4) 132	(2) 156
	83-84	(14) 295	(9) 137	(8) 128	(7) 108	(4) 228
OTHER	82-83	(7) 156	(5) 67	(6) 193	(4) 390	(7) 108
	83-84	(7) 425	(7) 470	(2) 324	(3) 319	(4) 164

September, 1984

TABLEAU 36

NDS

YEAR	FILED	CLEARED	WITHDRAWN	ACCUMULATED
79-80	23	15	3	37
80-81	51	23	0	65
81-82	40	27	0	78
82-83	46	16	0	108
83-84	65	29	9	135

*September, 1984

TABLEAU 37

INDs

YEAR	FILED	CLEARED	WITHDRAWN	ACCUMULATED
79-80	86	77	1	38
80-81	100	87	1	50
81-82	148	117	1	80
82-83	209	200	4	85
83-84	333	270	12	136

*September, 1984

TABLEAU 38

S/NDSs

YEAR	FILED	CLEARED	WITHDRAWN	ACCUMULATED
79-80	96	78	4	82
80-81	113	72	0	123
81-82	110	87	1	146
82-83	160	98	0	212
83-84	143	128	8	219

*September, 1984

TABLEAU 38A **COMPARAISONS DONNÉES ENQUÊTE EASTMAN VS DONNÉES DU RAPPORT DISC (ACIM)**

DRUG SUBMISSIONS

COUNTRY	TOXICOLOGY GUIDELINES	IND SUBMISSIONS	IND PROTOCOLS	NDS	NDS/S
CANADA					
innovator	18 mo.	5.1 mo		24.6 mo	
		6.5 PMAC	4.9 PMAC	16.4 PMAC	8.2 PMAC
generics		4.8 mo		8.9 mo	

TABLEAUX SOMMAIRES

3.5.1 Nouvelles entités chimiques vs génériques

. Période 1981-1984 (7 mois)

IND + NDS: Nouvelles entités chimiques + génériques

. Période 1956-1984 (7 mois)

IND + NDS: Innovateur vs 1er générique

3.5.2 Rapport DISC: 1978/1979 - 1983/1984

3.5.3 Index de productivité inter-division à la DGPS

3.5.1 Nouvelles entités chimiques vs génériques

Nous avons extrait des tableaux 10 à 27 les principales données (caractérisant les reproductions génériques des compagnies génériques ou les nouvelles entités chimiques spécifiques aux compagnies innovatrices) et nous les avons résumées dans les tableaux 39 à 42. Ce dernier tableau en particulier illustre bien, à notre avis, les différences les plus importantes entre la nouvelle molécule innovatrice et sa reproduction générique d'un point de vue d'enregistrement au Canada.

Plusieurs des informations contenues dans ces tableaux seront discutés dans la conclusion de ce rapport.

3.5.2 Rapport D.I.S.C.

Nous avons extrait des tableaux 28 à 38A les principales caractéristiques concernant les délais et l'accumulation des soumissions au B.H.P.D. de la DGPS et nous les avons résumés dans le tableau 43.

3.5.3 Comparaison inter-division de la productivité du B.H.P.D. de la DGPS

Nous avons mesuré l'incidence de productivité selon la formule suivante:

$$\frac{(\text{nombre d'INDs} \times \text{délai}) + (\text{nombre de NDSs} \times \text{délai})}{\text{Nombre de MD + Ph.D. de la division}} = \text{Indice de productivité.}$$

Cet indice représente donc la période moyenne en mois requise par un évaluateur d'une division donnée pour évaluer une soumission composite.

Selon cet indice, on peut noter des écarts de 1 à 3 (7.4 à 20.9 mois/évaluateur)entre la division «Drogues diverses» et la division «Infection et immunologie».

Ces différences peuvent, bien sûr, s'expliquer par le fait que des classes de médicaments peuvent requérir une attention particulière, mais pourraient refléter un manque d'uniformité entre les divisions en ce qui concerne les méthodes de travail, les critères d'évaluation, l'efficacité, etc.

TABLEAU 39

MEAN CLEARANCE DELAY FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.) FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (IND) AND FOR NEW DRUG SUBMISSIONS (NDS)

NEW CHEMICAL ENTITIES

January 1, 1981 - July 31, 1984

	IND*		NDS
	cleared 1981-1984	of NDS cleared 1981-1984	cleared 1981-1984
Per division			
. Cardio-renal and arthritis	6.1	4.5	32.7
. Central nervous system	4.3	3.4	36.3
. Endocrinology and metabolism	3.6	3.7	15.1
. Miscellaneous drugs	4.0	3.1	9.2
. Infection and immunology	8.0	8.1	32.4
Per bureau	5.1	4.7	24.6

Note: Mean values in months

* IND cleared in 12 months or less.

TABLEAU 40

MEAN CLEARANCE DELAY IN MONTHS FOR NOTICE OF COMPLIANCE (N.O.C.)
FOR PRECLINICAL NEW DRUGS (I.N.D.) AND FOR NEW DRUG SUBMISSION (N.D.S.)

COMPARISON BETWEEN NEW CHEMICAL ENTITIES (N.C.E.) AND GENERICS

	IND[a]		NDS	
	GENERICS	N.C.E.	GENERICS	N.C.E.
Period 1981-1984 (7 months)				
According to clearance of				
. IND's	4.8	5.1	-	-
. NDS's	6.0[b]	4.7[b]	8.9	24.6
Period 1956-1984				
Comparison innovator vs 1st generic	5.0	6.6	11.2	13.7

a Mean clearance delays in months, excluding submissions cleared in more than 12 months.

b IND's filed years before NDS received notice of compliance in period 1981-1984.

TABLEAU 41

COMPARATIVE RESEARCH AND DEVELOPMENT TIME BETWEEN INNOVATORS AND GENERIC COMPANIES

	RESEARCH AND DEVELOPMENT	
	CLINICAL *	TOTAL
INNOVATORS VS 1st GENERIC - Period 1956-1984		
Innovator	19.2	39.5
Generic	7.5	23.7
INNOVATOR VS GENERICS FOR NDS CLEARED January 1, 1981 - July 31, 1984		
Innovator	33.1	71.7
Generic	13.2	29.5

* For a more realistic clinical development time, each value could be decreased by about 4 months to take into consideration the time required for preparing the NDS submissions.

TABLEAU 42

COMPARAISONS ENTRE LES REPRODUCTIONS GÉNÉRIQUES (G) ET LES NOUVELLES ENTITÉS CHIMIQUES (NCE)

DU POINT DE VUE RÉGULATOIRE CANADIEN

	(G)	NCE	RAPPORT G/NCE
IND			
Nombre soumissions IND $\bar{X}$/an, 1981-1984	8.4	28	1/3.3
Délais (en mois) IND			
1981-1984	5.1	4.8	1/0.9
1978-1981	6.0	4.7	1/0.8
1956-1984	5.0	6.6	1/1.3
Taux d'acceptabilité IND			
1981-1984	91%	78%	1/0.8
(1978)-1981	77%	67%	1/0.9
Coût de recherche clinique	25,000	Variable selon nombre études	
Recherche & développement clinique (mois)			
1981-1984	8.9	33.1	1/3.7
	(4.9)	(29.1)	(1/5.9)
1956-1984	7.5	19.2	1/2.4
	(3.5)	(15.2)	(1/4.3)
NDS			
Nombre soumissions NDS $\bar{X}$/an, 1981-1984	11	18	1/1.6
Délais (en mois) NDS $\bar{X}$/an			
1981-1984	8.9	24.6	1/2.8
1956-1984	11.2	13.7	1/1.2
Volume d'une soumission NDS	1 ou +	+ centaines	
Délais totaux (mois) IND + NDS			
1981-1984	14.9	29.3	1/2.0
1956-1984	16.2	20.3	1/1.2
Recherche & développement total (mois)			
1981-1984	29.5	71.7	1/2.4
1956-1984	23.7	39.5	1/1.7

TABLEAU 43

D.I.S.C. REPORT 1979/1980 TO 1983/1984

A SUMMARY

Type of submission	Delays (days)			Backlog		
	79/80	81/82	83/84	79/80	81/82	83/84
NDS	344	384	569	37	78	135
NDS Supplement(1)	178	223	309	82	146	219
IND-NCE(2)	86	116	282	38	80	136
IND-Protocol(3)	182	191	144	-	-	-

(1) Submission for a new indication, formulation, etc. after an initial NDS submission has been filed and approved by HPB

(2) New chemical entity.

(3) For a protocol only, after an initial IND-NCE submission has been filed and approved by HPB.

TABLE 44

PRODUCTIVITY INDEX FOR NEW CHEMICAL ENTITIES: COMPARISON BETWEEN THE VARIOUS DIVISIONS FOR THE PERIOD JANUARY 1, 1981 - JULY 31, 1984

	IND		NDS		Personnel	
	N	Delay*	N	Delay*	N (1)	Productivity Index (2)
Cardiorenal and arthritis	7.8	6.1	3.1	32.7	10	14.9
Central nervous system	5.0	4.3	2.5	36.3	6	18.7
Endocrinology and metabolism	7.8	3.6	5.3	15.1	10	10.8
Miscellaneous drugs	2.8	4.0	2.8	9.2	5	7.4
Infection and immunology	4.5	8.0	4.7	32.4	9	20.9

* Mean clearance delay in months (excluding those INDs cleared in more than 12 months)

(1) M.D. or Ph.D., including Division Chief

(2) See text.

COMPARAISON

AVEC

D'AUTRES PAYS

3.6 COMPARAISON AVEC D'AUTRES PAYS

Nous avons comparé dans les tableaux 45 à 47 certains aspects pertinents au développement ou à l'enregistrement de médicaments nouveaux au Canada, aux États-Unis, en Angleterre, en France et en Allemagne.

Le tableau 45 résume les exigences de ces divers pays face au contenu des soumissions IND, aux autorisations gouvernementales requises ou non, ou à d'autres aspects, tels le consentement du patient ou l'approbation du Comité d'Éthique. Nous pouvons constater que le Canada et les États-Unis sont parmi les plus exigeants au monde; l'Angleterre a des exigences similaires, mais la soumission IND y est facilitée puisqu'elle est constituée d'un résumé.

Le tableau 46 met en évidence les différences extrêmement importantes entre les délais ou les normes canadiennes et celles des différents autres pays où la recherche pharmaceutique est très développée.

Le tableau 47, quant à lui, résume le nombre de nouvelles entités chimiques pour lesquelles des soumissions IND ont été présentées au Canada, aux États-Unis et en Angleterre. Il est extrêmement intéressant de souligner ici l'influence considérable qu'apparaît avoir joué le changement de législation survenu en Angleterre en mars 1981. Jusqu'à cette période, le nombre moyen de soumissions IND pour de nouvelles entités chimiques se situait depuis plusieurs années autour de 40. Jusqu'en 1982, l'Angleterre avait une procédure (CTC) similaire à celle ayant cours actuellement au Canada, requérant la soumission de toutes les données disponibles, préalables à l'émission d'un avis de conformité d'où des délais importants. Plusieurs compagnies anglaises préféraient entreprendre leurs études cliniques en Europe continentale plutôt qu'en Angleterre pour ne pas gêner le développement de médicaments nouveaux. La législation de 1981 autorisait désormais une soumission (CTX) résumée (environ 50 pages, au lieu de plusieurs volumes ou centaines de volumes de données), ce qui eut comme influence de tripler en 3 ans la recherche clinique en Angleterre (de 40 en 1980 à 120 en 1983) et de créer l'an dernier plus de cent postes de recherche (principalement reliés à la pharmacologie clinique).

Le tableau 48 illustre les conséquences du changement de législation en Angleterre sur le développement de la recherche clinique, tel qu'en fait foi l'augmentation considérable du nombre d'IND pour de nouvelles entités chimiques entre 1980 et 1983. Ce changement de législation a entraîné une diminution de 3 ans du temps de développement, accru la recherche clinique et favorisé l'accès à de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses pour le patient britannique.

TABLEAU 45

CONTENT OF PRECLINICAL STUDIES AND OTHER REQUIREMENTS TO UNDERTAKE CLINICAL STUDIES

Country	CONTENT OF IND SUBMISSION				ETHICAL ASPECTS		Governmental response
	PRECLINICAL		Chemistry and pharmacy	Clinical Protocol	I.R.B.(2)	Patient's consent	
	Pharmacology	Toxicology					
Germany	-	-	-	-			Notification of clinical study only is required.
France	-(1)	-(1)	-(1)	+(1)	+	(+)	Ministry has 30 days to acknowledge notification.
U.K.	Summary	Summary	Summary	Outline	+	+	Ministry has 35 days to veto proposed studies.
U.S.A.	Full reports	Full reports	Full reports	Complete	+	+	Ministry has 30 days to veto proposed study (3).
Canada	Full reports	Full reports	Full reports	Complete	+	+	Ministry has to give official approval; time limit.

(1) Data are reviewed by «Expert» selected by company from an officially approved list;

(2) Institutional Review Board or Ethical Committee;

(3) After initial INd is approved, simple notification is required for subsequent studies.

TABLEAU 46

COMPARATIVE DATA BETWEEN VARIOUS COUNTRIES

DRUG SUBMISSIONS

COUNTRY	TOXICOLOGY GUIDELINES (3)	IND SUBMISSIONS	IND PROTOCOLS	NDS	NDS/S
CANADA					
innovator	18 mo.	5.1 mo	4.9 mo.(2)	24.6 mo(1)	8.2(2)
generics		4.8 mo		8.9 mo	
U.S.A.	12 mo.	1 mo	notif.	24 mo(4)	
U.K.	6 mo.	1 mo.	1 mo.	5.8 mo	
France	6 mo.	1 mo.	notif.	6 mo	
Germany	6 mo.	notif.	notif.		

(1) Could increase to 36 months in 1985-1986.

(2) D.I.S.C. Report, 1983/1984.

(3) Duration of toxicology studies in rodents and non rodents.

(4) 1979: 37.5 months; 1980: 34.5 months; 1981: 31.2 months; 1982: 28.8 months.

For NDS considered as major therapeutic advances, the clearance delay is 14 to 16 months.

Notes: Expenditures in research: Canada: 100 millions
U.S.A.: 2,5 billions

TABLEAU 47

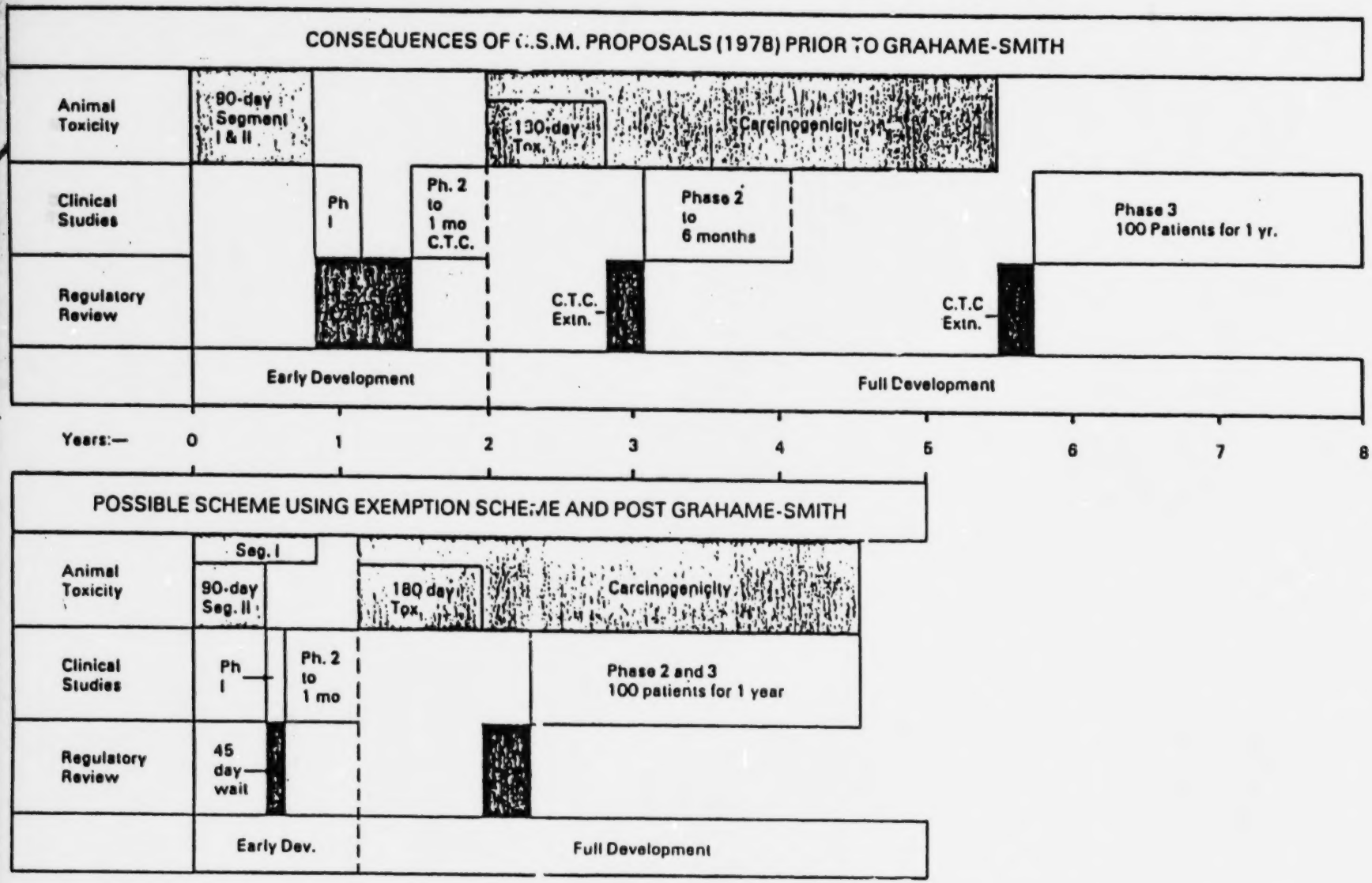
PRECLINICAL DRUG SUBMISSIONS - NEW CHEMICAL ENTITIES

COUNTRY	1980	1981	1982	1983	1984 (7 mo.)
Canada		29	27	34	20
USA	136	136	159	144	92
UK*	40	62	106	120	

* CTC regulations (many months for clearance of IND) were changed for a CTC=Exemption scheme (35 days) in March 1981

TABLEAU 48

DEVELOPMENT TIMESCALE FOR A CHRONIC USE DRUG



RAPPORT D'UNE ENQUÊTE

SUR LES PROCÉDURES CANADIENNES

D'ENREGISTREMENT DE DROGUES

3.7 ENQUÊTE AUPRÈS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, SEPTEMBRE-OCTOBRE 1984

Au mois de septembre et octobre 1984, nous avons effectué une enquête auprès de l'industrie canadienne, innovatrice et générique, afin de mieux identifier les facteurs positifs et négatifs qui favorisent ou entravent le développement et la mise en marché de produits au Canada. Suite à l'envoi du questionnaire (ref. 12), nous avons obtenu un taux de réponses de l'ordre de 80% pour les compagnies dites innovatrices membres de l'ACIM (PMAC) (53 sur 66), 53% pour les compagnies dites génériques, membres de la CDMA (incluant les 2 plus importantes, soit Novopharm et Apotex); les compagnies ICN et Horner ont également complété le questionnaire et leurs réponses furent analysées conjointement à celles des compagnies génériques. Une certaine distorsion des résultats parfois observés peut s'expliquer par le fait que 5 des compagnies membres de la CDMA (Desbergers, Nadeau, Rougier, Rodeca et Welcker-Lyster) font partie de la même organisation et que leur réponse compte donc pour 50%. Trois autres compagnies (Connaught, Efamol et May & Baker) nous ont également retourné le questionnaire dûment rempli.

Nous avons analysé les données
- pour l'ensemble des industries pharmaceutiques,
- pour les compagnies génériques (CDMA + Horner + ICN)
- pour les compagnies innovatrices (ACIM-PMAC).

Nous avons également demandé aux chefs de divisions du Bureau of Human Prescription Drugs (B.H.P.D.) de la DGPS de compléter le même questionnaire, lorsqu'applicable, afin de pouvoir connaître la perception de la DGPS.

Les données brutes apparaissent dans la seconde partie de la référence 12, mais nous les avons résumées dans les tableaux 49 à 54. Ces tableaux mettent en évidence le nombre et la complexité des problèmes relatifs au développement des médicaments au Canada. Nous nous contenterons ci-après de relever seulement quelques aspects.

Il y a **accord** entre les industries innovatrices ou génériques et la DGPS sur le fait que la réglementation canadienne actuelle est insatisfaisante, tant par rapport aux soumissions IND que NDS, en particulier sur les points suivants:

- variations d'interprétation inter-division
- délais d'autorisation trop longs
- impact négatif sur la recherche clinique canadienne
- la quantité de personnel compétent est insuffisante pour faire face aux besoins

Il y a également **accord** sur le fait que
- les communications entre la DGPS et l'industrie sont satisfaisantes.

Il y a **désaccord** entre l'industrie et la DGPS sur les points suivants:

- l'industrie innovatrice (71%) voudrait qu'un avis de conformité soit délivré pour une indication donnée (blanket clearance), et non protocole par protocole, ce qui n'est partagé que par 17% des chefs de divisions de la DGPS.

- les délais encourus lors de la révision des soumissions IND et NDS semblent attribués à presque toutes les composantes d'une soumission. Cependant, la DGPS croit que les problèmes les plus importants semblent reliés aux aspects chimie pharmaceutique et protocole d'étude clinique de l'IND.

L'industrie innovatrice (54%) souligne que plusieurs projets d'études cliniques ont été annulés à cause des délais prolongés - contrairement à l'industrie générique: 0% - et 94% croient qu'un changement de la réglementation accroîtrait la recherche clinique d'au moins 50%.

Le nombre total de médicaments en cours d'évaluation clinique au Canada est d'environ 300 dont le développement est assuré par l'industrie innovatrice, à l'exception de 16 d'entre eux qui constituent des reproductions génériques. Ces médicaments sont développés dans le cadre de près de 1000 projets d'études cliniques de Phase I à IV par l'industrie innovatrice, à l'exception de 16 études subventionnées par l'industrie générique (Six de Phase I = biodisponibilité) et 2 études de Phase IV = post-marketing. En ce qui concerne les compagnies innovatrices, la proportion relative des études selon la phase de développement clinique est de l'ordre de 5, 20, 50 et 25% pour les phases I, II, III et IV respectivement.

INQUIRY ON THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

RESPONDERS

Pharmaceutical manufacturers

Innovators (PMAC):	53
Generics (CDMA + ICN + Horner):	10
Others (Connaught, Efamol, May & Baker):	3
Total:	66

Bureau of Human Prescription Drugs (division chiefs)

Dr. M. Znamirowska
Dr. T. DaSilva
Dr. Davis
Dr. P. Jeff
Dr. Lucis
Dr. W. Rice
Dr. Ghani
Dr. O. Sproul - unable to complete the questionnaire

November 1984

TABLEAU 49

CANADIAN REGULATIONS

	PHARMACEUTICAL INDUSTRY			HPB
IND	Innovators	Generics	All companies	
Regulations unsatisfactory:	35/53 (66%)	3/5 (60%)	39/61 (64%)	5/7 (71%)
- guidelines - unclear	15/37 (41%)	2/2 (100%)	17/39 (44%)	1/7 (14%)
- not uniformly applied	25/35 (71%)	3/3 (100%)	28/38 (74%)	2/4 (50%)
Clearance period unsatisfactory:	47/50 (94%)	3/5 (60%)	52/58 (90%)	5/7 (71%)
- no blanket clearance/indication	32/45 (71%)	0/2	33/48 (69%)	1/6 (17%)
- no set period for response	46/49 (94%)	3/3 (100%)	51/54 (94%)	5/7 (71%)
Influence of regulations on clinical research:				
- beneficial	0/52	3/6 (50%)	3/60 (5%)	1/7 (14%)
- detrimental	48/52 (92%)	2/6 (33%)	51/60 (85%)	4/7 (57%)
- no effect	4/52 (8%)	1/6 (17%)	6/60 (10%)	3/7 (43%)
- main problem: time delay	42/47 (89%)	2/2 (50%)	45/50 (90%)	4/4 (100%)
Potential consequences of change on number of studies				
- same	3/48 (6%)	1/2 (50%)	4/51 (8%)	
- increase	45/48 (94%)	1/2 (50%)	47/51 (92%)	
- % increase: median (range)	53% (10-400%)a	0		
Studies cancelled due to IND clearance delays	27/50 (54%)	0/3	28/54 (52%)	
List of IND's be published:	19/53 (34%)	7/10 (70%)	27/66 (41%)	0
Communications with HPB				
- very satisfactory	8/51 (16%)	6/10 (60%)	15/64 (23%)	5/7 (71%)
- satisfactory	37/51 (72%)	3/10 (30%)	41/64 (64%)	2/7 (29%)
- unsatisfactory	6/51 (12%)	0/10	7/64 (11%)	
- very unsatisfactory	0	1/10 (10%)	1/64 (2%)	
NDS				
Regulations unsatisfactory	35/53 (66%)	4/10 (40%)	40/65 (62%)	4/6 (67%)
- guidelines - unclear	10/36 (29%)	2/3 (67%)	13/40 (32%)	1/6 (17%)
- not uniformly applied	26/35 (74%)	4/4 (100%)	31/40 (78%	4/4 (100%)
Clearance period unsatisfactory	46/51 (90%)	5/10 (50%)	53/64 (83%)	7/7 (100%)

Results expressed as % of companies responding to each question.
a: N = 43

TABLEAU 50

DRUGS UNDER INVESTIGATION

ALL COMPANIES

	N companies active in clinical research	N companies responding to question	N drugs/company range	N drugs/company mean ± SD	N drugs/company median	N studies/company range	N studies/company mean ± SD	N studies/company median
Total	52	55	0-21	5.5 ± 4.6	3-4	0-100	18.8 ± 21.3	12-13
Phase I	23	58	0-9	0.8 ± 1.6	0	0-17	1.3 ± 2.8	0
Phase II	35	55	0-14	1.8 ± 2.4	0-1	0-25	4.4 ± 6.2	1-2
Phase III	48	55	0-10	3.3 ± 2.7	2-3	0-72	12.8 ± 17.0	6
Phase IV	48	50	0-15	2.6 ± 2.3	2	0-30	5.3 ± 5.9	3

INNOVATORS

Total	49	51	0-21	5.8 + 4.6	3	0-100	20.0 ± 21.6	12
Phase I	21	50	0-9	0.8 ± 1.5	0	0-17	1.6 ± 3.6	0
Phase II	33	51	0-14	1.9 ± 2.4	0-1	0-25	4.6 ± 6.3	1-2
Phase III	46	50	0-10	3.6 ± 2.7	3-4	0-72	13.9 ± 17.4	6-7
Phase IV	41	42	0-15	2.7 ± 2.4	1-2	0-30	5.9 ± 6.2	3-4

GENERICS

Total	2	3	N/A	1 and 5	N/A	N/A	N/A	1
Phase I	2	8	N/A	1 and 5	N/A	N/A	N/A	1
Phase II	0	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Phase III	0	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Phase IV	5	6	N/A	N/A	2	N/A	N/A	2

TABLEAU 51

PROBLEMS CAUSING DELAYS

Cause*	New chemical entities		Generic drugs	
IND delays	Manufacturers	HPB	Manufacturers	HPB
Format	4/50 (8%)	4/6 (67%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)
Pre-clin. pharmacol.	8/50 (16%)	2/5 (40%)	2/3 (67%)	2/5 (40%)
Pre-clin. toxicol.	25/50 (50%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)
Clinical protocol	28/50 (56%)	3/5 (60%)	5/5 (100%)	1/5 (20%)
Pharm. chemistry	22/49 (45%)	3/6 (50%)	4/5 (80%)	4/6 (67%)
NDS delays				
Format	3/49 (6%)	1/5 (20%)	1/9 (11%)	3/5 (60%)
Pre-clin. pharmacol.	7/49 (14%)	2/5 (40%)	0/3	4/5 (80%)
Pre-clin. toxicol.	26/49 (53%)	2/5 (40%)	0/4	4/5 (80%)
Clinical data	31/48 (65%)	1/3 (33%)	1/4 (25%)	2/3 (67%)
Phase I - tolerance	3/45 (7%)	1/4 (24%)	0/2	1/2 (50%)
- metabolism	11/45 (24%)	2/5 (40%)	1/4 (25%)	N/A
Phase II	13/46 (28%)	3/4 (75%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)
Phase III	26/45 (58%)	3/5 (60%)	1/4 (25%)	1/3 (33%)
Pharm. chemistry	27/46 (59%)	N/A	3/10 (30%)	1
Manuf. raw material	17/48 (35%)	2/3 (67%)	2/5 (40%)	4/4 (100%)
Stab. raw material	14/47 (30%)	0/2	0/10	2/4 (50%)
Manuf. fin. product	18/48 (38%)	2/2 (100%)	1/10 (10%)	4/4 (100%)
Stab. fin. product	27/48 (56%)	2/2 (100%)	1/10 (10%)	4/4 (100%)

*The following rating scale was used:

1 = always a problem
2 = frequent problem
3 = problem
4 = rarely a problem
5 = never a problem
6 = not applicable

Responses 1, 2 and 3 were rated as causing a problem.
Responses rated as 6 were excluded from the calculations.

TABLEAU 52

MOST FREQUENT COMMENTS/SUGGESTIONS FROM THE MANUFACTURERS

		Frequency*
Submission reviews		
Delays	IND	5
	NDS	1
	general	4
Backlog	NDS	16
	general	2
Variability between divisions	IND	8
	NDS	3
	S/NDS	2
Companies not informed of review schedule	IND	1
	NDS	5
	general	2
Comments delayed until review completed	NDS	3
	general	5
Excessive toxicology requirements/not aligned with other countries		9
Suggestion : set time limit for reviews	IND	18
	NDS	9
	general	5
HPB staff		
Understaffed/increase staff		25
Increase knowledgeability		4
Improve coordination		10
Improve productivity/motivation		2
Suggestion : meetings between HPB & companies	IND	2
	NDS	5
Advisory commitee		5
fast-track-protocol - IND'S		3
- S/NDS		4
- New drugs		2
Review comprehensive summary only/reduce raw data		5
HPB not to reunite summaries		1
Studies cancelled due to regulations		10
Planned elsewhere		5
Done elsewhere		13

* Number of companies making each particular comment/suggestion.

TABLEAU 53

OTHER COMMENTS/SUGGESTIONS FROM THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

IND

- Canadian participation in international multicenter studies difficult due to IND delays
- Overemphasis on statistics
- No exemption for simple studies
- Overemphasis on technical data
- Trivial comments on clinical protocols
- HPB has excessive demands
- Comprehensiveness and repetitiveness → studies too expensive
- Little possibility of investment recovery
- Lack of patent protection
- Too much data required
- Studies terminated at early stage; obsolete due to delays
- In some cases, generic approval given while IND under review

Suggestions

- Standardize HPB practices
- Review safety aspect only
- Safety of drug-responsibility of HPB; safety of clinical trials - responsibility of investigator + ethics committees + sponsor
- Informed consent - responsibility of investigator
- Approval responsibility - ethics committees
- Do not require unnecessary IND's

NDS

- Format varies among divisions
- Arbitrary decisions based on statistics, therapeutic advantage or politics
- Excessive labelling requirements
- Guidelines not flexible (2x)
- Adversary attitude of HPB (3x)
- Successive summaries create more work for sponsor without reducing HPB's delays
- Canada one of the last countries to get drugs on market
- Reviewers' names not given
- Increased documentation requirements in spite of major reviews during IND
- HPB staff interrupted by non-submission matters (2x)
- Lack of empathy with current medical thinking
- Monograph changes often trivial

Suggestions

- More importance for post-marketing surveillance (2x)
- Standardize format
- Adhere to guidelines (3x)
- Redefine "New Drugs"
- Standardize labelling quidelines
- Generate DIN upon recommandation for approval (2x)
- Return poorly prepared submissions prior to review
- Improve top management
- Identify reviewers
- Make clearances by sections
- Make earlier conditional clearances

N.B. Numbers in brackets represent the number of companies who made each particular comment/suggestion. Where not specified, the comment/suggestion was only made once.

TABLEAU 53 - Cont'd

General

- Companies enter market without registration
- Canadian studies not included in NDS
- Establish review priorities according to importance of drug
- Additional studies requested by telephone
- Compliance with guidelines does not reduce delays
- Reviewers "shared" between divisions
- Unnecessary manufacturing inspections
- HPB too secretive
- Variable guideline interpretations (3x)
- Lack of standardized system of information dissemination

Suggestions

- Set up a small unit to help research units comply with guidelines
- Reduce toxicology and pre-clinical part of monographs to one or two general paragraphs
- Accept other countries'plant master files if in compliance with GMP
- Use user filing fee for each submission or annual dues to increase HPB's resources
- Grant limited NDS approval for drugs with good tolerance but difficult to prove efficacy

---

N.B. Numbers in brackets represent the number of companies who made each particular comment/suggestion. Where not specified, the comment/suggestion was only made once.

TABLEAU 54

COMMENTS/SUGGESTIONS
FROM THE BUREAU OF HUMAN PRESCRIPTION DRUGS

IND REGULATIONS

Comments:

- guidelines are interpretation of regulations and current bureau policies - may not be completely binding
- guidelines now being written
- guidelines to be applied as such, not as regulations
- lack of coordinations between divisions
- lack of manpower
- too long before IND review starts
- IND's sometimes too long

Suggestions:

- revision of requirements + time frames
- time limit for review 60-90 days (2x)
- companies must ensure safety data sufficient for type of trial requested
- make a requirement for 6-monthly status reports on trials
- notification only for Phase I studies
- clarify requirements
- establish a priority system
- good summaries would suffice for IND's

N.B. Numbers in brackets represent the number of companies who made each particular comment/suggestion. Where not specified, the comment/suggestion was only made once.

TABLEAU 54 - Cont'd

NDS REGULATIONS

Comments:

- insufficient staff / workload too heavy (6x)
- backlog
- too long before start of review
- poor submissions + inadequate resumes
- requirements OK in general but not for manufacturing of drugs of different status: i.e. G.P. products - some manuf. review
  new products - complete manuf. review
  old products - no manuf. review

Suggestions:

- adhere to guidelines
- FDA guidelines not necessarily concordant with HPB
- reorganisation of Bureau of Human Prescription Drugs
- improve comprehensive summaries and dialogue with industry
- scientific seminars
- conduct conference with manufacturer for monograph discussions
- industry needs close monitoring to protect the public
- revise guidelines (2x) on a regular basis
- publish guidelines & policies

N.B. Numbers in brackets represent the number of companies who made each particular comment/suggestion. Where not specified, the comment/suggestion was only made once.

CHAPITRE 4

DISCUSSION ET CONCLUSION

4.1 Soumissions IND

4.1.1 Nombre de soumissions IND

Le nombre de soumissions IND pour des nouvelles entités chimiques approuvées durant la période 1981-1984 est relativement faible, se situant en moyenne à 28 annuellement pour les IND commerciaux et 3.6 pour des instituts hospitaliers de recherche. Durant cette période, aucune soumission IND pour une nouvelle entité chimique n'a été approuvée pour une compagnie générique. Au cours des années 1981 à 1984, le rapport moyen du nombre d'IND/génériques (8.4) et d'IND/NCE (28) est de 1 à 3(a).

4.1.2 Délais d'autorisation

- Les délais d'autorisation IND pour la période 1981-1984 concernant les nouvelles entités chimiques (5.1 mois) sont très longs. Ces délais sont demeurés constants depuis plusieurs années puisqu'ils étaient d'environ 4.7 mois pour les nouvelles entités chimiques durant la période 1978 à 1981, comparativement à 6 mois pour les reproductions génériques.

- Ces délais sont en moyenne 5 fois plus longs que ceux encourus aux États-Unis ou dans les principaux pays européens (Angleterre, France, Allemagne).

- Il n'y a pas de justification au fait que les délais d'autorisation des IND/génériques soumis par un conseiller de recherches (Bio-Recherches) soient de 80% inférieurs (1 mois) à ceux encourus par une compagnie générique canadienne (4.8 mois), ou innovatrice canadienne (5.1 mois), tel qu'observé durant la période 1981-1984. Les compagnies distributrices de médicaments innovateurs ou génériques devraient bénéficier de délais similaires d'un mois, afin de leur permettre à elles aussi de compétitionner avec les compagnies-mères ou compagnies-soeurs d'un point de vue potentiel d'attraction de recherches cliniques au Canada.

  L'enquête menée auprès de l'industrie démontre que 54% des compagnies innovatrices ont vu des projets d'études cliniques annulés à cause des trop longs délais d'autorisation et que 94% d'entre elles croient que le nombre d'études cliniques actuellement en cours (environ 1000) augmenterait d'au moins 50% si la réglementation canadienne était plus souple.

(a) Le nombre d'IND pour de nouvelles entités chimiques a été de 120 en Angleterre et 144 aux États-Unis pour l'année 1983.

4.1.3 Variations inter-divisions

Il y a des variations considérables entre les diverses divisions de la DGPS du point de vue délais d'autorisation. Ceci rend difficile pour l'industrie pharmaceutique la planification de sa recherche. De plus, il ne semble pas y avoir de corrélation entre les délais moyens d'autorisation encourus par une division par rapport au nombre moyen de soumissions évaluées par cette même division. Ces variations inter-divisions sont reconnues par les chefs de divisions de la DGPS eux-mêmes.

4.1.4 Taux d'acceptabilité

Le taux d'acceptabilité des IND/génériques approuvés en 12 mois ou moins fut de 72% pour la période avant 1981, comparativement à 91% pour la période 1981-1984.

Pour les nouvelles entités chimiques, le taux d'acceptabilité des IND fut de 67% et 78% pour les mêmes périodes. En guise de comparaisons le taux d'acceptabilité par la FDA (U.S.A.) et la D.H.S.S. (U.K.) est supérieur à 90% pour les nouvelles entités chimiques, approuvées en un mois ou moins.

4.1.5 Durée de recherche et développement clinique au Canada

La durée de recherche et développement clinique est 3.7 à 5.9 fois plus longue pour une nouvelle entité chimique d'une compagnie innovatrice que pour une reproduction générique.

En effet, les durées respectives de Recherche & Développement clinique sont de 29.1 - 33.1 mois vs 4.9 - 8.9 mois. Pour la période 1956 à 1984, la durée de Recherche & Développement clinique était de 15.2 à 19.2 mois pour les compagnies innovatrices et 3.5 à 7.5 mois pour les compagnies génériques.

Il apparaît donc clairement que la durée de la recherche clinique au Canada est stable pour les reproductions génériques, tandis qu'elle s'accroît pour les nouvelles entités chimiques des compagnies innovatrices, bien que dans ce dernier cas, elle demeure très inférieure au temps de développement clinique aux États-Unis (69 mois et 78 mois) pour des nouvelles entités chimiques d'origine américaine ou étrangère.

Il est évident que la durée de la recherche clinique pour une nouvelle entité chimique au Canada demeure faible lorsque comparée à la durée de la phase clinique. Plusieurs facteurs peuvent affecter négativement cet apport relativement limité de la recherche clinique canadienne.

- Les délais d'autorisation: il est presque impossible de conduire des études multicentriques internationales, qui, dans un but de coordination, doivent débuter en même temps. Or, les délais de la DGPS sont tels qu'une étude multicentrique peut se terminer aux États-Unis avant l'obtention de l'autorisation de la DGPS pour la même étude.

- Les variations inter-divisions rendent difficile pour l'industrie pharmaceutique la planification du développement d'un médicament puisque la durée du développement est reliée en partie à la Division de la DGPS qui en assumera l'évaluation.

4.1.6 Apport de recherche par une compagnie générique

La DGPS n'exige pratiquement plus, d'un point de vue biologique, autre chose qu'une étude de biodisponibilité pour une reproduction générique, la DGPS ayant supprimé de ses exigences les études précliniques et cliniques. En conséquence, l'apport supplémentaire de recherche canadienne clinique demeure très limité, se situant aux environs de $25,000.00.

À ces coûts d'études biologiques s'ajoutent évidemment les coûts reliés au personnel régulatoire et aux essais de formulation galénique. Ceux-ci sont nettement supérieurs pour les compagnies innovatrices que pour les compagnies génériques à cause de la nouveauté de l'entité chimique et du volume beaucoup plus considérable des soumissions IND et NDS. Dans ce dernier cas, une soumission NDS pour une nouvelle entité clinique peut comporter plusieurs centaines de volumes (de 7 à 8 cm d'épaisseur chacun), comparativement à un ou quelques volumes pour une compagnie générique.

L'enquête menée auprès de l'industrie pharmaceutique montre que 96% des médicaments expérimentés au Canada le sont par des compagnies innovatrices, lesquelles sont responsables de 98% des études cliniques en cours au Canada. Les médicaments et études cliniques des compagnies génériques sont pour des médicaments déjà commercialisés et non pour de nouvelles entités chimiques.

4.1.7 Durée d'exclusivité du marché

La durée d'exclusivité du marché jusqu'avant 1969 était fortement liée aux exigences élevées auxquelles devait s'astreindre le licencié.

Depuis 1969 (et en particulier depuis 1980 où les normes de la DGPS sont devenues minimales), on constate que la durée d'exclusivité du marché ne dépend plus du propriétaire du brevet, mais plutôt du licencié qui fixe le moment de demande d'octroi obligatoire de licence et le moment où il entreprendra les démarches d'enregistrement.

Cette exclusivité pourrait théoriquement disparaître dès 1988 pour certains médicaments en cours de développement, particulièrement suite à la demande d'octroi obligatoire de licences récemment soumise par la compagnie «X».

4.2 Protocoles IND

4.2.1 Délais d'autorisation

Les délais d'autorisation sont de 5 mois au Canada, (comparativement à un mois en Angleterre et une simple déclaration aux États-Unis, en France et en Allemagne) pour obtenir un avis de conformité pour un protocole d'étude clinique seulement (sachant qu'un protocole de recherche constitue une étude additionnelle qu'une compagnie veut réaliser après avoir complété celle proposée dans la soumission IND initiale qui a elle-même nécessité l'approbation - 5.1 mois - de la DGPS).

4.2.2 Nombre

Le nombre de protocoles de recherche soumis par des compagnies innovatrices a quadruplé entre 1981-1982 et 1983-1984. Cependant, il est difficile de conclure si cet accroissement correspond à une augmentation quantitativement comparable de la recherche clinique au Canada puisque tout protocole doit maintenant recevoir (en théorie depuis 1974) un avis de conformité, mais surtout parce que certaines divisions comptabilisent le nombre de protocoles évalués de façon telle qu'ils en font augmenter artificiellement le nombre (et incidemment la productivité de la Division). En guise d'exemple, mentionnons qu'un même protocole exécuté par six investigateurs devrait recevoir **un seul** avis de conformité, et **non six**, surtout s'ils exécutent leur projet à l'intérieur d'une étude multicentrique!

4.2.3 Variations inter-divisions

Il existe des variations considérables entre les divisions concernant les délais encourus pour l'obtention d'un avis de conformité pouvant varier de 163 à 343 jours. La division «Infection et immunologie» est celle où on observe les plus longs délais, une portion importante de délais accrus semblant imputable à la Division d'évaluation pharmaceutique II responsable de l'évaluation du dossier chimique et galénique de la Division «Infection et immunologie».

4.2.4 Approbation par indication

L'enquête menée auprès de l'industrie pharmaceutique suggère une approbation par indication (blanket approval) au lieu d'une approbation protocole par protocole, point de vue qui n'est pas partagé par la DGPS.

4.3 Soumissions NDS

4.3.1 Nombre

Le nombre de soumissions approuvées par la DGPS au cours des 4 dernières années est demeuré relativement constant, tant pour les compagnies génériques que pour les compagnies innovatrices. Ces dernières ont été responsables de la totalité des nouvelles entités chimiques autorisées, aucune soumission pour une nouvelle entité chimique n'ayant été présentée, ni autorisée pour des compagnies génériques, celles-ci se sont limitées à des reproductions de médicaments déjà commercialisés. Au cours des années 1981 à 1984, le rapport moyen du nombre de NDS génériques (11) et de NDS/NCE (18) fut de 1 à 1.6, démontrant l'importance du mombre des soumissions originant de compagnies génériques par rapport à celui des compagnies innovatrices, pour la reproduction générique des nouvelles entités chimiques déjà commercialisées.

4.3.2 Délais d'autorisation

Le délai d'autorisation de mise en marché des nouvelles entités chimiques a été en moyenne de 2 ans au cours des 4 dernières années, bien qu'on ait noté une légère diminution entre 1981 et 1984, comparativement à 8.9 mois pour les génériques pour lesquelles on a noté une augmentation sensible au cours des derniers mois. Selon plusieurs représentants de la DGPS, ces délais devraient s'accroître encore davantage (d'au moins 12 mois) au cours de la prochaine année pour les compagnies innovatrices pour atteindre 36 mois, l'une des raisons étant la priorité actuellement accordée aux soumissions IND et IND/protocole.

Ces délais se sont accrus pour les compagnies innovatrices puisqu'ils étaient de 20.3 mois pour la période 1956 à 1984; par contre, ils se sont raccourcis pour les compagnies génériques, puisqu'ils se situaient à 16.2 mois pour la même période. En guise de comparaison, ils sont de 24 mois aux États-Unis (14 à 16 pour les médicaments offrant des avantages thérapeutiques majeurs), 4 à 6 mois en France et 5 à 8 mois en Angleterre.

4.3.3 Variation inter-division

Les délais d'autorisation NDS varient considérablement d'une division a l'autre et il ne semble pas y avoir de corrélation entre les délais encourus par une division et le nombre moyen de soumissions qu'elle doit évaluer. Ces variations résultent aussi d'interprétations variables selon les divisions. Ces problèmes sont également reconnus par les chefs de divisions de la DGPS eux-mêmes.

4.3.4 Utilisation des données confidentielles de la compagnie innovatrice (licenceur) par la compagnie générique (licencié)

Nous avons résumé sous la référence 16 les moyens actuellement utilisés par les compagnies génériques pour avoir accès indirectement ou directement aux données confidentielles de la compagnie innovatrice, et comment l'avis de conformité émis par le gouvernement canadien peut être utilisé pour fins d'autorisation de vente du médicament par la compagnie générique dans certains pays étrangers.

4.3.5 État conflictuel concernant l'émission d'avis de conformité pour des reproductions génériques

Le 10 septembre 1981, la compagnie "Y" présentait une soumission clinique pour une reproduction générique, pour laquelle elle recevait un avis de conformité le 8 janvier 1982 pour effectuer des études de biodisponibilité. Le 24 avril 1982, la compagnie "Y" présenta une soumission NDS pour fins d'approbation.

Après évaluation du dossier par la Division "Cardio-rénale et arthrite", la chef de Division refusa de recommander qu'un avis de conformité soit émis pour la reproduction générique, non sur la base d'une plus faible biodisponibilité (calculée selon l'aire sous la courbe AUC), mais plutôt sur celle d'une pharmacocinétique insatisfaisante du point de vue d'une concentration maximale plasmatique (Cmax) moins élevée, mais surtout d'un temps beaucoup plus long (Tmax) pour atteindre cette concentration maximale. En conséquence, la Division "Cardiorénale et arthrite" jugeait que la reproduction générique n'était pas équivalente au produit de l'innovateur, en particulier pour le traitement des douleurs aiguës (Ex.: douleurs prémenstruelles).

Le directeur du Bureau of Human Prescription Drugs (B.H.P.D.) confirmait après révision les recommandations de la Division "Cardiorénale et arthrite" qui est sous sa responsabilité et refusait de suggérer l'émission d'un avis de conformité.

Un comité indépendant d'experts fut formé par le Directeur de la DGPS pour évaluer les résultats de la Compagnie "Y"; ce Comité jugea que le produit d'Y pouvait être considéré comme équivalent et la DGPS délivra un avis de conformité, malgré les objections du B.H.P.D. pour des comprimés de 200, 300 et 400 mg sous enrobage de **sucre** et de 600 mg sous forme d'enrobage **pelliculaire.**

La compagnie "Y" commercialisa donc la reproduction générique dont la pharmacocinétique et la biodisponibilité des formulations comprimées 400 mg à enrobage sucre et 600 mg à enrobage pelliculaire furent revérifiés par un conseiller de recherche indépendant sélectionné par Upjohn. Les résultats de cette seconde étude et les résultats présentés par Upjohn apparaissent en référence 19 et confirment les observations du Bureau of Human Prescription Drugs.

Subséquemment, la compagnie "Y" décida de changer ses formulations de 200, 300 et 400 mg d'un enrobage sucre à un enrobage pelliculaire. Les résultats des études de biodisponibilité réalisées furent jugés encore plus **insatisfaisants** que les premiers par le B.H.P.D. qui refusa d'émettre un avis de conformité. La compagnie "Y", sans approbation de la DGPS, décida de mettre le produit sur le marché en décembre 1983, mais fut avisé de retirer du marché les formulations de 200, 300 et 400 mg à enrobage pelliculaire le 21 mars 1984 par la DGPS.

À ce jour (19 décembre 1984), aucune mesure légale ne fut autorisée par le directeur de la Direction Générale de la Protection de la Santé, pour faire cesser la vente de ces produits.

4.4 IND, Protocole IND, NDS et NDS/Supplement

4.4.1 Délais d'autorisation

Depuis l'année 1978-1979 (selon le Rapport Disc: voir 3.4), les délais d'autorisation se sont accrus de 225% pour les IND (282 jours en 83-84), de 65% pour les NDS (569 jours en 83-84), de 73% pour les NDS/ Suppléments (309 jours en 83-84), alors qu'ils ont diminué d'environ 20% pour les IND/protocoles (144 jours en 83-84).

4.4.2 Délais totaux d'autorisation IND + NDS

Les délais totaux d'autorisation IND et NDS sont deux fois plus longs pour les compagnies innovatrices (29.3 mois) que pour les compagnies génériques (14.9 mois), vu les études et les dossiers restreints que ces dernières doivent présenter comparativement aux études et dossiers requis par la DGPS pour les compagnies innovatrices. Lorsqu'on compare les périodes 1956-1984 et 1981-1984, on constate que les délais totaux ont diminué de 8% pour les compagnies génériques; alors qu'ils se sont accrus de l'ordre de 80% pour les compagnies innovatrices.

L'explication principale des différences importantes de délais pour les compagnies innovatrices réside dans le fait que ces dernières doivent présenter des soumissions pouvant comporter plusieurs centaines de volumes (de 7 à 8 cm d'épaisseur), comparativement à un volume pour une compagnie générique.

Il est essentiel de réaliser l'importance des délais encourus à la DGPS (environ 30 mois) pour la réalisation d'une portion relativement restreinte de la phase de développement clinique (environ 30 mois), comparativement à des délais de 24 mois encourus aux États-Unis pour un développement **complet** de recherche clinique (69 mois), ce qui illustre l'incompatibilité entre la règlementation canadienne actuelle et la recherche clinique. L'extrapolation de ces données pourrait signifier des délais totaux de plusieurs années (4 à 5 ans, voire davantage) si un médicament était complètement développé au Canada, ce qui illustre l'incompatibilité entre la règlementation canadienne actuelle et la recherche clinique pharmaceutique.

4.4.3 Durée totale de la recherche et du développement au Canada

Pour la période 1981-1984, la durée totale de recherche et développement au Canada (délai IND et NDS + Recherche et développement clinique) fut au moins 2.4 fois plus longue pour une nouvelle entité chimique d'une compagnie innovatrice, comparativement à une reproduction générique avec des durées respectives de Recherche et Développement total de 71.7 mois vs 29.5 mois.

Pour la période 1956 à 1984, la durée totale de développement était de 39.5 mois pour la compagnie innovatrice, comparativement à 23.7 mois pour la compagnie générique.

Il apparaît donc clairement que la durée totale de recherche et de développement a presque doublé pour la compagnie innovatrice (accroissement de 82%), alors qu'elle s'est réduite pour la compagnie générique (diminution de 20%).

Nous croyons que la durée totale de recherche et développement pourrait s'accroître au profit de la recherche clinique canadienne si les procédures d'obtention des autorisations IND au Canada étaient **compétitives**, notamment avec la France, l'Angleterre et les États-Unis. Il est également probable que la loi sur les brevets au Canada ne soit pas un facteur d'attraction positif pour une compagnie multinationale à venir investir au Canada en recherche pour un produit qui lui sera tôt ou tard partiellement subtilisé s'il devient un succès thérapeutique.

4.4.4 Accumulation (backlog)

L'accumulation du nombre de soumissions en attente d'être évaluées (backlog) s'est considérablement accrue durant la période 79-80 à 83-84, ceci de plus de 350% pour les soumissions IND et NDS et de plus de 250% pour les soumissions NDS/Supplément (selon Rapport D.I.S.C.: voir 3.4).

4.4.5 Productivité des divisions du bureau B.H.P.D. de la DGPS

On note entre les divisions de grandes différences de productivité, telle que mesurée par le temps d'évaluation moyen d'une soumission moyenne IND/NDS requis par un évaluateur. Les valeurs extrêmes sont de 7.4 mois pour la division «Drogues diverses» par rapport à 20.9 pour la division «Infection et immunologie», soit un rapport de 1 à 3. Dans certains cas, un plus faible indice de productivité pourrait être attribué à l'évaluation chimie-pharmaceutique assurée par 2 divisions (distinctes des 5 divisions responsables de l'évaluation biologique), l'une d'elles semblant contribuer davantage à l'accroissement des délais que l'autre division.

4.5 Utilisation du brevet préalablement à l'octroi obligatoire de licence

Pour cinquante pour cent (50%) des reproductions génériques, le brevet de l'innovateur a été utilisé **avant** l'octroi obligatoire de licence, ce qui constitue une utilisation illégale du brevet de l'innovateur par la compagnie générique, tel qu'en fait foi la décision de la Cour suprême du Canada (SKF v. Micro Chemicals - ref. 17). Cette utilisation du brevet préalable à l'octroi de licence peut être vérifiée lorsque l'on compare les dates de soumissions IND ou NDS ou les dates d'avis de conformité IND ou NDS pour les reproductions génériques, par rapport à la date d'octroi obligatoire de licence final par le Commissaire aux brevets.

4.6 Durée d'exclusivité du marché

Pour la période de 1956 à 1984 la durée d'exclusivité du marché fut de 128 mois. Cette période apparaît relativement longue, mais elle tient surtout au fait d'une libéralisation de la réglementation de la loi d'octroi obligatoire d'une licence en 1969, parallèlement à une diminution des exigences de la DGPS depuis cette période, mais plus particulièrement depuis 1980.

La période d'exclusivité s'est notablement raccourcie au cours de la dernière décennie (Rifampicine: 63 mois; Cimétidine: 51 mois; Ethambutol: 44 mois; Amoxicilline: 48 mois), de telle sorte qu'il devient théoriquement désormais possible (tel que démontré par analyse de régression) qu'une compagnie canadienne puisse commercialiser une reproduction générique **presqu'en même temps,** ou sinon très peu de temps après l'introduction d'une nouvelle entité chimique par une compagnie générique. De récentes demandes d'octroi obligatoire de licences par la compagnie "X" pour 7 médicaments dont certaines sont en cours d'évaluation IND ou NDS alors que d'autres ne sont pas encore en période de développement(!) en font foi.

Dans ces cas précis, on pourrait assister à l'annulation ou une diminution importante des recherches cliniques prévues au pays, voire à l'absence de soumission NDS dans le but d'empêcher une compagnie générique d'obtenir un avis de conformité canadien, lequel lui permet non seulement de compétitionner la compagnie innovatrice ici même au Canada, mais également dans certains pays où l'avis de conformité canadien peut être utilisé comme pièce justificative suffisante pour l'obtention d'une autorisation de vente dans ces pays.

4.7 Ancienne drogue ("Old Drug")

Contrairement à l'Angleterre, la France et les États-Unis, le fabricant canadien d'une ancienne drogue n'est soumis à aucune norme d'enregistrement du produit.

Dans les pays ci-haut mentionnés, un fabricant doit présenter une soumission contenant au minimum
- l'origine et la méthode de synthèse de la matière première et ses impuretés,
- le dossier de fabrication du produit fini et sa stabilité,
- la biodisponibilité.

Il est inadmissible que des anciennes drogues soient commercialisées sans aucun contrôle gouvernemental car une drogue est une drogue et le consommateur canadien doit être assuré de la bio-équivalence d'un même médicament distribué par plusieurs fabricants.

Cette procédure qui s'applique à des médicaments appartenant à toutes les classes thérapeutiques (antibiotiques, sédatifs, stéroïdes, diurétiques-hypotenseurs, etc.) est pour le moins troublante car elle crée implicitement une sous-catégorie de médicaments. Alors que les exigences vis-à-vis une drogue nouvelle sont les plus élevées au monde pour l'innovateur et extrêmement limitées pour la compagnie générique, elles sont nulles pour une ancienne drogue.

La digitale, l'héparine, l'hydrochlorothiazide, la pénicilline sont des drogues dont l'intérêt thérapeutique demeure majeur et il est donc essentiel de s'assurer de leur qualité. Ceci pourrait être réalisé en changeant la législation actuelle et en substituant le mot "drug" par "drug product", donnant ainsi l'emphase davantage au produit fini, tel qu'utilisé par le patient, plutôt qu'à la seule substance active, telle que reçue par le fabricant avant sa mise en forme galénique.

Il est curieux de constater que la réglementation canadienne actuelle est
- la plus sévère au monde pour un nouveau médicament soumis par une compagnie innovatrice,
- la moins sévère au monde pour une reproduction générique, tant pour une nouvelle entité chimique (New Drug) que pour une ancienne drogue (Old Drug).

4.8 Réglementation canadienne en matière de brevet

La réglementation actuelle en matière de brevets nous suggère les conclusions suivantes:

- le demandeur d'un octroi de licence obligatoire est le seul arbitre du temps d'exclusivité qu'il confère à la compagnie innovatrice, puisque le licencié éventuel peut choisir le moment où il déposera sa demande d'octroi obligatoire de licence: après, voire **AVANT** la commercialisation du médicament par l'innovateur!

- la compagnie générique peut avoir accès indirectement à des informations confidentielles qui sont la propriété de l'innovateur, mais qui lui sont nécessaires pour l'enregistrement de sa reproduction générique,

- la compagnie générique peut utiliser le brevet de l'innovateur en démarrant des recherches ou en déposant des soumissions IND ou NDS avant que le commissaire enquêteur n'ait officiellement approuvé un octroi obligatoire de licence finale.

Dans le cas de l'INDÉRAL, ce produit était commercialisé par Ayerst depuis plusieurs années lorsque des problèmes de carcinogénicité potentielle reliée à cette classe thérapeutique forcèrent la DGPS à exiger que de nouvelles études de carcinogénicité soient réalisées au coût de centaines de milliers de dollars.

Les compagnies X et Y qui avaient entrepris des démarches d'enregistrement de reproductions génériques d'Indéral, les suspendirent jusqu'à ce qu'Ayerst ait complété ses études de carcinogénicité et que celles-ci aient été jugées satisfaisantes par la DGPS, après quoi ils poursuivirent leurs démarches et obtinrent l'avis de conformité sur la base des études nouvelles imposées à Ayerst dont ils ont pu bénéficier gratuitement.

Cette législation pourrait être modifiée non seulement pour redonner au détenteur du brevet le droit strict qu'il a de pouvoir bénéficier des résultats de ses efforts et de sa créativité, mais également dans un sens qui permettrait d'accroître l'afflux de recherches au Canada (20% de la recherche clinique de médicaments d'origine américaine est réalisée en Angleterre).

Certaines suggestions nous ont été faites à ce sujet, par exemple par le directeur du B.H.P.D. de la Direction Générale de la Protection de la Santé (ref. 18).

Nous croyons, quant à nous, qu'une solution plus stimulante pour la recherche serait de fixer une durée minimale d'exclusivité, durée à laquelle s'ajouterait une période d'exclusivité supplémentaire équivalente à la durée de recherche **active** au Canada ou à un pourcentage de ses profits réinvestis au Canada.

4.9 Réglementation canadienne en matière d'enregistrement

Dans sa directive du 26 janvier 1965, le Conseil de la Communauté économique européenne affirme que "toute réglementation en matière de production et de distribution des spécialités pharmaceutiques doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique" et "que ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent freiner le développement de l'industrie pharmaceutique...".

Au Canada, la réglementation concernant la mise en marché est la plus sévère au monde, alors que les délais relatifs à l'autorisation d'entreprendre la recherche chez l'Homme sont également, et de loin, les plus longs au monde. Outre ces freins à la recherche, nos délais relatifs à l'autorisation de mise en marché sont également les plus longs au monde, le Canada étant suivi des États-Unis (environ 2 ans -ref. 13); alors qu'aux États-Unis on note une tendance à la baisse du point de vue délais d'autorisation de mise en marché, on doit au contraire atteindre au moins 3 ans et ce, dès 1985-1986.

Le Canada est donc un pays où il est difficile non seulement d'effectuer des recherches cliniques, à cause des normes restrictives de la DGPS, mais aussi de les rentabiliser à cause des délais toujours plus longs requis pour l'autorisation de mise en marché (sans mentionner la durée d'exclusivité du marché de plus en plus réduite par la législation d'octroi obligatoire de licence).

L'enquête menée auprès de l'industrie pharmaceutique (et des chefs de division du Bureau B.H.P.D. de la DGPS) montre qu'il y a similitude de vue sur l'impact négatif de plusieurs aspects de la réglementation actuelle sur le développement de médicaments nouveaux au Canada, donc sur l'industrie pharmaceutique innovatrice.

De plus, nos règlements sont souvent décrétés de façon unilatérale, après une pseudo-consultation avec l'industrie pharmaceutique. Les nouvelles normes de toxicité chronique (18 mois chez le rongeur et le non-rongeur) constituent un exemple récent classique. Alors que la Communauté économique européenne vient d'abaisser ses normes de toxicité de 12 à 6 mois, que les États-Unis les maintiennent à 12 mois pourles médicaments (alors qu'ils les ont abaissés de 24 à 12 mois pour les additifs alimentaires), le Canada décide, lui, de les augmenter de 12 à 18 mois, malgré l'absence de consensus (bien au contraire) à ce sujet dans la communauté scientifique.

La Direction Générale de la Protection de la Santé croit que les difficultés actuelles résultent d'un manque de personnel. Sans nier ce point de vue, nous croyons qu'elles sont aussi et peut-être surtout reliées

- à une absence d'une philosophie du développement pharmaceutique,
- à une absence de relation d'égalité («partnership») avec l'industrie pharmaceutique («mistrust»),
- à des problèmes de structure, d'organisation, de compétence et de coordination à la DGPS,
- à une législation dépassée,
- etc.

Une partie des problèmes actuels est aussi du ressort de l'industrie pharmaceutique elle-même qui, trop souvent, peut être elle-même responsable de délais accrus imputables

- à des soumissions ou résumés de soumissions incomplets,
- à la difficulté d'obtenir les informations requises de la société-mère (étrangère),
- etc.

Ainsi,

> «The quality of submission has a time-regulator effect on the processing time lapse.
> Lacking summaries and analysis or even comprehensive indices or cross-references slow down the evaluator of ever more complex and voluminous submissions.
> NDS: 95% good to excellent
> IND: 84% good to excellent.
>
> Overall, the quality of a submission which was improved by 25% equaled 54% savings in average time between time of receipt and Notice of Compliance.
> Poor and good submissions came from all kinds of companies, regardless of size. The Bureau of Drugs expresses its hope that, perhaps in the near future, submissions can be revised on the basis of summaries of preclinical and clinical studies, plus an overall Comprehensive Summary and evaluation, each being certified as to their valid representation of the research findings». (ref. 3).

CONCLUSIONS

Il nous apparaît qu'un climat propice au développement du secteur pharmaceutique dynamique au Canada doit être basé sur l'égalité et la complémentarité («partnership») des diverses composantes, à savoir:

- la Direction Générale de la Protection de la Santé,
- l'industrie pharmaceutique,
- l'expert clinicien-investigateur,
- le patient (et son protecteur, le Comité d'Éthique).

Ce «partnership» est désiré

- par les cliniciens canadiens, ce qui leur permettrait d'être partie intégrante du développement des thérapeutiques de l'avenir, participation susceptible de contribuer non seulement au mieux-être des Canadiens, mais aussi au rayonnement du Canada dans le milieu scientifique international,

- par les industries pharmaceutiques innovatrices, qui, bien que filiales de sociétés étrangères, désirent plus que de devenir des simples comptoirs de distribution de médicaments,

- pour le milieu scientifique canadien, afin d'offrir de nouveaux débouchés de carrières extrêmement intéressantes pour nos diplômés universitaires de spécialités diverses (pharmaciens, médecins, biologistes, statisticiens, informaticiens, etc.) dont les coûts de formation sont assumés par le consommateur canadien,

- par le milieu universitaire canadien, afin de lui permettre de contribuer par son expertise plus fondamentale à la réalisation d'objectifs plus appliqués, et ainsi assurer une jonction pratiquement inexistante, mais mutuellement profitable entre l'Université et l'Industrie,

Il reste la Direction Générale de la Protection de la Santé. Désire-t-elle des changements fondamentaux? Espère-t-elle un «partnership»?

Seule une volonté <u>politique</u> permettrait d'atteindre un «partnership» véritable, susceptible d'ouvrir au monde pharmaceutique canadien de nouveaux horizons.

CHAPITRE 5

RECOMMANDATIONS

5.1 **Considérant:**

- qu'aucune soumission IND ou NDS n'a été déposée auprès de la DGPS par les compagnies de reproductions génériques pour une nouvelle entité chimique originale,

- que le nombre de soumissions IND et NDS présentées par les compagnies génériques pour des reproductions génériques correspond à 33% et 60% respectivement des soumissions IND et NDS présentées par les compagnies innovatrices pour leurs nouvelles entités chimiques,

- que les délais d'autorisation IND sont légèrement inférieurs pour les compagnies génériques (4.8 mois) que pour les compagnies innovatrices (5.1 mois),

- que le taux d'acceptabilité des soumissions IND déposées par les compagnies génériques (91%) est nettement plus élevé que celui des compagnies innovatrices (78%),

- que seulement 1% des études cliniques réalisées au Canada sont de l'initiative des compagnies génériques (pour des études généralement limitées à des études dites de Phase I),

- que la durée de recherche et développement clinique n'est que de 4.9 à 8.9 mois pour des compagnies génériques, par rapport à 29.1 à 33.1 mois pour les compagnies innovatrices,

- que l'investissement des compagnies génériques en recherche clinique est minime ($25,000.00) comparativement aux coûts de développement d'une nouvelle entité chimique (Ayerst dépensa 4 millions de dollars (valeur nominale) au Canada entre 1965 et 1983 pour INDÉRAL, dont $400,000.00 en recherche clinique),

- que le type d'étude clinique effectué se limite généralement à des études dites de Phase I (biodisponibilité) qui n'offrent aucun intérêt de nature scientifique,

- que l'impact sur l'emploi de personnel qualifié (M.D., Ph.D.) nécessaire au développement, puis à l'enregistrement (aspects régulatoires) de reproductions génériques est faible comparativement au personnel qualifié nécessaire au développement et à l'enregistrement de nouvelles entités chimiques par les compagnies innovatrices,

- que les délais d'autorisation NDS sont très nettement inférieurs pour une compagnie générique (8.9 mois) que pour une compagnie innovatrice (24 mois en 1984, possiblement 36 en 1985-86),

- que le délai total d'autorisations IND et NDS est 2 fois plus courte pour une compagnie générique (14.9 mois) que pour une compagnie innovatrice (29.3 mois),

- que la durée totale d'autorisation IND et NDS a diminué de 8% pour les compagnies génériques alors qu'elle s'est accrue de 80% pour les compagnies innovatrices, lorsque l'on compare les périodes 1956-1984 à 1981-1984,

- que la durée totale de recherche et de développement est 2.4 fois plus courte pour une compagnie générique (29.5 mois) que pour une compagnie innovatrice (71.7 mois),

- que la durée totale de recherche et de développement a augmenté de 20% pour une compagnie générique, alors qu'elle s'est accrue de 82% pour une compagnie innovatrice, lorsque l'on compare les périodes 1956-1984 à 1981-1984,

- que les brevets de l'innovateur sont utilisés illégalement pour 50% des reproductions génériques en démarrant des recherches galénique et clinique et en présentant des soumissions IND et NDS avant que le commissaire au brevet n'accorde un octroi obligatoire de licence final,

- qu'au cours de la dernière décennie, plusieurs médicaments de compagnies innovatrices ont vu leur période d'exclusivité limitée à des périodes relativement courtes (44, 48, 51, 63 mois), comparativement à des périodes beaucoup plus longues (plus de 10 ans) pour les médicaments commercialisés durant les années 60,

- que la durée d'exclusivité ne dépend plus de l'innovateur, mais bien de la compagnie générique qui décide presque du moment choisi pour commercialiser un produit, compte tenu des délais d'octroi de licence obligatoire et d'avis d'autorisation,

- que d'ici 1988, la mise en marché d'une reproduction générique pourrait survenir presque simultanément ou très peu de temps après celle du produit de l'innovateur, par l'octroi obligatoire de licences possible ou probable durant, voire avant la période d'expérimentation clinique d'une nouvelle entité chimique,

- que la demande ou l'émission d'octroi obligatoire de licence à une compagnie générique durant la période de développement clinique d'une nouvelle entité chimique par une compagnie innovatrice est susceptible de diminuer, voire de supprimer les investissements de ces compagnies innovatrices dans la recherche clinique au Canada,

- que l'introduction d'une reproduction générique diminue les investissements de la compagnie innovatrice en études cliniques canadiennes pour des indications ou des schémas thérapeutiques nouveaux,

- que les investissements en recherche clinique par les compagnies innovatrices ont un impact positif sur la qualité des soins offerts aux patients canadiens par le biais de l'accessibilité à de nouvelles thérapeutiques efficaces, de l'embauche de personnel paramédical additionnel et de l'achat de matériel médical utile à des fins de diagnostic ou de thérapeutique,

- que la recherche clinique médicamenteuse canadienne est financée presqu'en totalité par l'industrie pharmaceutique,

- que la recherche clinique augmente la compétence des cliniciens canadiens grâce à leur participation dans la mise au point de nouvelles thérapeutiques, et assure le rayonnement scientifique canadien à l'échelle internationale,

- que la diminution, voire la suppression d'exclusivité du marché pour l'innovateur pourrait l'inciter à ne pas déposer une soumission NDS pour protéger ses marchés extérieurs,

- que l'absence de soumission NDS par l'innovateur pourrait diminuer l'accessibilité de thérapeutiques efficaces au patient canadien

- qu'en l'absence de soumission NDS par l'industrie innovatrice et la diminution de la recherche clinique qui en résulterait risquent d'entraîner la sous-utilisation, voire même l'exode du personnel scientifique canadien qualifié nécessaire au développement de nouvelles entités chimiques.

- qu'une compagnie générique puisse commercialiser une reproduction générique d'une drogue nouvelle (Apo-Ibuprofen) sans l'approbation préalable de la DGPS et que la commercialisation de ce produit jugé non bio-équivalent puisse se poursuivre sans que la DGPS entreprenne des mesures légales pour la retirer du marché 9 mois après une telle mise en demeure.

Nous en concluons

- que la Loi des brevets favorise indûment les compagnies de reproductions génériques, au détriment des compagnies innovatrices,

- que la réglementation actuelle de la Direction Générale de la Protection de la Santé favorise les compagnies génériques par des volumes de soumissions très restreints et un taux d'acceptabilité plus élevé au détriment des compagnies innovatrices, par des délais d'évaluation plus courts, par des exigences de développement minimes et par l'accès indirect aux informations confidentielles soumises par les compagnies innovatrices.

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé est possiblement en état d'illégalité lorsqu'elle évalue des soumissions issues de compagnies génériques avant qu'un octroi obligatoire de licence final n'ait été délivré par le Commissaire aux brevets,

- que les compagnies de reproductions génériques ont elles-mêmes un impact presque nul sur la recherche au Canada, tant du point de vue développement de nouvelles entités chimiques, d'investissements dans des programmes de recherche clinique, d'emploi de personnel universitaire très qualifié, mais au contraire ont un impact négatif sur la recherche clinique effectuée par les compagnies innovatrices et sur la qualité des thérapeutiques offertes au patient canadien,

- que la compagnie innovatrice n'a plus de contrôle sur la période d'exclusivité du marché, puisque le choix et la date d'une demande d'octroi obligatoire de licence est du seul ressort de la compagnie générique,

- que la diminution, voire la suppression éventuelle d'exclusivité du marché pour la compagnie innovatrice risque de compromettre la mise en marché elle-même de médicaments nouveaux et leur accessibilité pour le patient canadien.

En conséquence, nous recommandons

- que la Loi canadienne sur les brevets, constituant un frein au développement de la recherche au Canada, soit modifiée pour stimuler et motiver l'innovateur, générateur de créativité, de recherches, d'emplois et de rayonnement, en fixant une période d'exclusivité à laquelle s'ajouterait une période supplémentaire d'exclusivité équivalente à la durée de la recherche active au Canada ou à un pourcentage de ses profits réinvestis en recherche,

5.2 Considérant

- que 28 soumissions IND ont été déposées en moyenne annuellement par les compagnies innovatrices durant la période 1981-1984, comparativement à 120 en Angleterre et 144 aux États-Unis en 1983,

- que les délais moyens d'autorisation IND furent, durant la période 1981-1984, de 5.1 mois (l'objectif idéal de la DGPS est de 3 mois), comparativement à 1 mois en Angleterre, en France et aux États-Unis, rendant ainsi difficile la réalisation d'études multicentriques internationales au Canada,

- que les délais moyens d'autorisation de protocoles IND pour de nouvelles entités chimiques sont de 5 mois, comparativement à 1 mois en Angleterre et une simple notification en France et aux États-Unis,

- que les délais d'autorisation NDS pour de nouvelles entités chimiques sont de 24 mois et qu'ils sont susceptibles de s'accroître à 36 mois en 1985-1986 comparativement à 24 mois aux États-Unis, 5 à 8 mois en Angleterre et 4 à 6 mois en France,

- que les délais d'autorisation pour les IND, NDS et NDS/S de nouvelles entités chimiques se sont accrus de 225%, 65% et 73%, respectivement depuis l'année 1978-1979,

- qu'on observe de grandes variations entre les divisions du Bureau of Human Prescription Drugs (B.H.P.D.) de la DGPS quant aux délais et aux procédures d'obtention d'un avis de conformité IND, d'IND-protocole ou de NDS, rendant ainsi difficile la planification d'expérimentation clinique ou l'accessibilité au marché,

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé privilégie certain(s) conseiller(s) de recherche en octroyant un avis de conformité en un mois pour des reproductions génériques, sans offrir des avantages similaires aux compagnies pharmaceutiques,

- que 54% des compagnies innovatrices canadiennes ont vu certains projets de recherche annulés à cause des délais d'obtention d'un avis de conformité IND,

- qu'environ 98% des études cliniques canadiennes sont réalisées par des compagnies innovatrices, études dont le nombre pourrait s'accroître de façon importante (+50%) si les normes canadiennes étaient «compétitives» à celles des autres pays,

- que le taux d'acceptabilité des soumissions IND déposées par des compagnies innovatrices canadiennes est de 78%, comparativement à plus de 90% aux États-Unis, en Angleterre et en France,

- que la durée de développement clinique pour des nouvelles entités chimiques au Canada s'est accrue de 15.2 - 19.2 mois pour la période 1956-1981 à 29.1 - 33.1 mois pour la période 1981-1984, mais que la durée de développement clinique au Canada pour de nouvelles entités chimiques demeure faible comparativement à la durée totale d'un développement clinique "normal" (69 mois aux États-Unis pour les médicaments approuvés en 1977-1979),

- que le Canada devrait être un pays d'attraction pour la recherche clinique, vu sa position géographique (20% de l'expérimentation clinique américaine est réalisée en Europe), la qualité des experts cliniciens, les coûts d'expérimentation inférieurs à ceux des États-Unis, la "faiblesse" du dollar canadien,

- que les normes d'études toxicologiques canadiennes sont les plus restrictives au monde et qu'elles peuvent retarder indûment l'obtention d'un avis de conformité NDS et l'accessibilité de thérapeutiques essentielles pour le patient canadien,

- que l'accumulation des soumissions présentées par les compagnies innovatrices en attente d'être évaluées (backlog), en particulier les soumissions NDS et NDS Supplements présentées par les compagnies innovatrices s'est accrue de 350% et 250% durant la période 1979-1980 à 1983-1984, retardant ainsi la mise en marché, la rentabilisation de l'investissement et déniant l'accessibilité de thérapeutiques essentielles au patient canadien,

- que l'indice de productivité varie du simple au triple, selon les divisions,

- que des décisions scientifiques médicales du Bureau of Human Prescription Drugs peuvent être modifiées, et éventuellement renversées, par les hauts dirigeants de la DGPS qui n'ont pas de formation médicale (chimiste ou ingénieur-chimiste),

- que l'absence de délégation de responsabilités à l'intérieur de la Direction Générale de la Protection de la Santé est source d'inefficacité et de prolongation de délais (Ex.: la délégation de signature pour les IND accélérerait l'émission de l'avis de conformité de plusieurs semaines dans certains cas).

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé, pour éviter d'autres poursuites légales préfère supprimer les délais de réponse qui lui étaient imposés légalement (120 jours) afin de continuer à appliquer ses normes actuelles, plutôt que de remettre en question ses politiques et procédures internes,

- que la haute direction de la Direction Générale de la Protection de la santé perçoit les problèmes actuels de délais d'accumulation (backlog) uniquement reliés à un manque de personnel plutôt qu'à une réglementation inadaptée aux besoins actuels,

- que la réglementation canadienne actuelle et ses excès est largement dépendante de ceux qui en assument actuellement la Direction.

Nous en concluons

- que les aspects régulateurs de la politique canadienne ont un impact extrêmement négatif
  . sur la recherche au Canada, en particulier la recherche clinique,
  . sur le rayonnement international des chercheurs canadiens, souvent limités à reproduire au Canada des études déjà réalisées dans d'autres pays,
  . sur l'accessibilité de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses (ou non, tels les appareils médicaux) au patient canadien, par des délais d'autorisation d'expérimentation clinique ou de mise en marché trop prolongés ou de l'établissement de normes (Ex.: toxicologie) non acceptées par la communauté scientifique internationale,
  . sur la qualité des soins dispensés par les hôpitaux et instituts de recherche canadiens, non seulement en limitant l'accessibilité du médicament, mais en restreignant l'apport d'octrois de recherches dont une partie importante subvient à l'embauche de personnel paramédical additionnel et à l'achat de matériel souvent utile pour fins de diagnostic ou de traitement,

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé n'a pas su élaborer des politiques favorables au développement d'un secteur pharmaceutique dynamique, ni s'assurer que ses politiques actuelles sont appliquées uniformément entre ses propres Bureaux et Divisions.

En conséquence, nous recommandons

- que des changements majeurs soient effectués au niveau de la Direction Générale de la Protection de la Santé par l'embauche aux plus hauts niveaux de personnel compétent dans les domaines médical ou paramédical,

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé élabore, en collaboration avec l'industrie pharmaceutique et les cliniciens canadiens, et sur une base de «partnership», des politiques compatibles avec la recherche scientifique pharmaceutique, telles

  . soumissions IND résumées selon le modèle britannique,
  . approbation des soumissions IND en 30 jours,
  . simple notification des protocoles après approbation de l'IND initial,
  . délégation à l'industrie pharmaceutique, mais surtout au clinicien, de l'élaboration des protocoles d'études cliniques,
  . délégation aux comités d'Éthique des considérations éthiques pour le patient ou sujet d'expérience,

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé réévalue ses structures actuelles et ses procédures internes afin d'assurer dans les meilleurs délais l'accessibilité de thérapeutiques médicamenteuses (ou non, tels les appareils médicaux) essentielles au mieux-être des patients canadiens,

- que la Direction Générale de la Protection de la Santé prenne les mesures internes nécessaires à une interprétation uniforme des règlements et procédures dans tous ses Bureaux et leurs Divisions,

5.3 Considérant

- que l'industrie pharmaceutique au Canada, en particulier les compagnies innovatrices, est généralement dépendante de maisons-mères localisées à l'étranger, ce qui peut être cause de délais accrus dûs au temps nécessaire pour l'obtention d'informations non toujours disponibles au Canada,

- que l'industrie pharmaceutique, dans certains cas, contribue elle-même à accroître les délais d'autorisation des soumissions IND et NDS et aussi à diminuer la productivité des évaluateurs de la DGPS

    . en déposant des soumissions mal structurées ou incomplètes,
    . en préparant des résumés (Comprehensive Summary) inadéquats, inexacts ou inutilisables,
    . en soumettant des protocoles d'études cliniques mal adaptés aux objectifs poursuivis,

- que l'industrie pharmaceutique a souvent un réflexe de «peur» ou est intimidée face aux représentants de la DGPS, par crainte de «représailles» de la part de la DGPS (délais ou demandes d'informations supplémentaires).

Nous recommandons

- que l'industrie pharmaceutique au Canada s'affirme davantage et exige d'être considérée comme un partenaire égal dans l'équipe pharmaceutique DGPS-industrie-clinicien-patient,

- que l'industrie pharmaceutique s'assure de la qualité de son personnel scientifique responsable de la préparation des résumés (Comprehensive Summary) et des soumissions, de même que de l'élaboration des protocoles d'études cliniques et des discussions scientifiques avec la DGPS,

- que la réglementation de la DGPS soit modifiée afin de lui permettre de refuser d'évaluer des soumissions IND ou NDS qui ne sont pas conformes aux normes définies dans les guides de présentation des soumissions,

- que l'industrie pharmaceutique prenne les dispositions requises pour que toute l'information sur un médicament nouveau soit disponible au Canada, et que cette information lui soit transmise promptement par la société-mère si celle-ci est localisée à l'étranger.